

**PREVENTING, CURING AND PROGRESS-SUPPRESSING AGENT FOR SIMPLE RETINOPATHY AND PREPROLIFERATIVE RETINOPATHY****Publication number:** JP2001010975**Publication date:** 2001-01-16**Inventor:** NAKAGAWA SHIZUE; NAGISA YASUTAKA; IKEDA HITOSHI**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD**Classification:**

**- International:** A61K31/41; A61K31/4178; A61K31/4184; A61K31/4245; A61K45/00; A61P27/02; A61K31/41; A61K31/4164; A61K31/4245; A61K45/00; A61P27/00; (IPC1-7): A61K45/00; A61K31/41; A61K31/4178; A61K31/4184; A61K31/4245; A61P27/02

**- european:****Application number:** JP20000134243 20000428**Priority number(s):** JP20000134243 20000428; JP19990121498 19990428[Report a data error here](#)**Abstract of JP2001010975**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject agent useful for the prevention, curing or progress-suppression of simple retinopathy or preproliferative retinopathy by including a compound having angiotensin II antagonistic action. **SOLUTION:** The objective agent contains a compound having angiotensin II antagonistic action. Preferably, the compound is a non-peptide compound and a compound containing oxygen, ether bond or carbonyl group in the molecule. For example, it is a compound of formula [R1 and R2 are each a group capable of forming an anion; X shows the state of phenylene and phenyl groups bonded with each other directly or through a spacer having an atomic chain number of  $\leq 2$ ; (n) is 1 or 2; the ring A is a benzene ring which may have additional substituent; R3 is a (substituted)hydrocarbon residue which may be bonded through a hetero-atom], concretely Losartan, Eprosartan, Candesartan cilexetil, Candesartan, Valsartan, Telmisartan, Irbesartan and Tasosartan.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

## [Claim(s)]

[Claim 1] Prevention of the simple retinopathy which comes to contain the compound which has angiotensin II antagonism, its prodrug, or its salt, or a pre-growth retinopathy, a therapy, or a progress inhibitor.

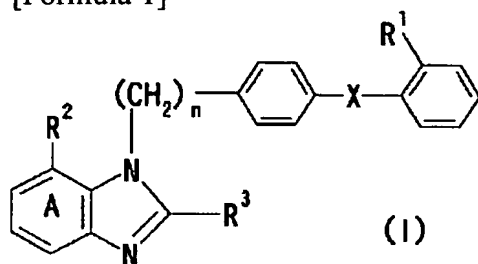
[Claim 2] \*\* according to claim 1 whose compound which has angiotensin II antagonism is a nonpeptidic compound.

[Claim 3] \*\* according to claim 1 whose compound which has angiotensin II antagonism is a compound which has an oxygen atom in intramolecular.

[Claim 4] \*\* according to claim 1 whose compound which has angiotensin II antagonism is a compound which has ether linkage or a carbonyl group.

[Claim 5] The compound which has angiotensin II antagonism is a formula (I).

[Formula 1]



(R1 shows among a formula the radical which may be changed into the radical or it which can form an anion.) It is shown that the phenylene group and the phenyl group have combined X through a direct or two or less atomic chain spacer. n shows the integer of 1 or 2 and Ring A shows the benzene ring which may have the substituent further. the hydrocarbon residue which R2 could show the radical which may be changed into the radical or it which can form an anion, may combine R3 through a hetero atom, and may have the substituent -- being shown -- \*\* according to claim 1 which is the compound expressed.

[Claim 6] The compound which has angiotensin II antagonism is a Losartan, EPURO sultan, and candesartan. \*\* according to claim 1 which is SHIREKI cetyl, candesartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, or tasosartan.

[Claim 7] \*\* according to claim 1 whose compound which has angiotensin II antagonism is a 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazole-5-IRU) biphenyl-4-IRU] Methyl] benzimidazole-7-carboxylic acid.

[Claim 8] The compound which has angiotensin II antagonism is 1-(cyclohexyloxy carbonyloxy) ethyl. \*\* according to claim 1 which is 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazole-5-IRU) biphenyl-4-IRU] Methyl] benzimidazole-7-carboxylate.

[Claim 9] \*\* according to claim 1 whose compound which has angiotensin II antagonism is a 2-ethoxy-1-[[2'-(2,5-dihydro-5-oxo-- 2 [ 1, ] 4-OKISA diazole-3-IRU) biphenyl-4-IRU] Methyl] benzimidazole-7-carboxylic acid.

[Claim 10] \*\* according to claim 1 which is an improvement agent of retina potential or a retina edema.

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

**[Detailed Description of the Invention]****[0001]**

[The technical field to which invention belongs] This invention relates to prevention of prevention of the simple retinopathy which contains the compound which has angiotensin II antagonism, or its salt as an active principle, a therapy or a progress inhibitor, and a pre-growth retinopathy, a therapy, or a progress inhibitor.

**[0002]**

[Description of the Prior Art] Diabetic retinopathies are the diabetic complications resulting from the microangiopathy by hyperglycemia, the patients who concur with a diabetic retinopathy depending on a diabetes-mellitus disease period continue increasing in number, and the diabetes-mellitus disease period is said for 80% or more to concur with a retinopathy by 20 years. A diabetic retinopathy progresses to a simple retinopathy and front growth retinopathy and a growth retinopathy. In a simple retinopathy, sthenia of blood vessel permeability, a retina edema, the hyperplasy of basement membrane, the failure of a vascular endothelial cell, omission of the perithelium, etc. are seen. When retina potential (visual function) gets worse and vascular occlusion is accepted, it will diagnose as a pre-growth retinopathy, and will become the growth retinopathy by which the connective tissue nature growth film and neovascularity are finally observed, and amotio retinae will be caused depending on the case. Moreover, in order that there may be no subjective sign, when abnormalities are sensed for an eye, it is very important to be too late in many cases, and to prevention, treat or progress control in an early phase. Moreover, it is the primacy of of an adult cause of loss of eyesight, and has become a big social problem also from a viewpoint of leading comfortable social life. The therapy to a current diabetic retinopathy has the main vitreous surgery performed when condition of disease progresses to the photocoagulation therapy by the laser performed when neovascularity is observed by the examination of the fundus or the connective tissue nature growth film, and a pan with which amotio retinae is observed. However, development of the remedy which the case where neither photocoagulation therapy nor vitreous surgery can be enforced depending on a lesion part, and the case where eyesight is not recovered even if an operation is successful can treat from the early stages of a diabetic retinopathy not few is expected. It is known as circulatory system disease therapy agents, such as hypertension, cardiopathy (cardiac hypertrophy, cardiac insufficiency, myocardial infarction, etc.), cerebral apoplexy, and a nephritis, (JP,4-364171,A etc.), and the compound which has angiotensin II antagonism is considered to be a checking-association to angiotensin II acceptor of angiotensin II which has strong vasoconstrictor action \*\*\*\* thing about the action mechanism. The frequency where the diabetic has concurred with hypertension is high compared with a nonsugar urine disease person, and hypertension has become one of the important risk factor of the onset of a retinopathy, and progress. In the diabetic who has concurred with the retinopathy, the level in blood of the angiotensin converting enzyme which produces the angiotensin II which has a strong vasoconstrictor action is higher than a nonsugar urine disease person, and, as for the growth retinopathy patient, the high inclination is accepted also among diabetics compared with the non-increasing retinopathy patient. In recent years, research of a diabetic-retinopathy symptoms elucidation progresses, and since the rise of the VEGF level in a vitreous body in the physiological operation and a growth retinopathy patient and the VEGF manifestation sthenia by the retina in the animal model are seen, the blood vessel inner-bark growth factor (VEGF) which has powerful endothelial cell multiplication and a blood-vessel-permeability sthenia operation is considered with making the growth retinopathy which is the terminal symptoms of a diabetic retinopathy cause. Furthermore, VEGF has a powerful blood-vessel-permeability sthenia operation, and is considered to be also the cause of the retina edema seen by the simple retinopathy or the pre-growth retinopathy. In the retina, existence of an original renin-angiotensin system is reported and it is clear that Angiotensin II is accelerating production of VEGF in retina tissue. The intervention of the renin-angiotensin system from these things to a diabetic retinopathy is suggested.

**[0003]**

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention provides prevention of a simple retinopathy or a pre-

growth retinopathy, a therapy, or a progress inhibitor with useful drugs.

[0004]

[Means for Solving the Problem] this invention persons prevent a simple retinopathy or a pre-growth retinopathy in view of a situation which was described above. The compound which has angiotensin II antagonism as a result of inquiring wholeheartedly about the drugs which treat or control [ progress ], The compound which has the angiotensin II antagonism shown with an especially specific structure expression is very effective in a retina potential (visual function) improvement and a retina edema (organization failure) improvement, And as a result of finding out that it is very effective in prevention of a simple retinopathy or a pre-growth retinopathy, a therapy, or a progress inhibitor and repeating research further based on these knowledge, it came to complete this invention.

[0005] That is, this invention is prevention of the simple retinopathy which comes to contain the compound (compound which has angiotensin II acceptor antagonism) which has (1) angiotensin II antagonism, its prodrug, or its salt, or a pre-growth retinopathy, a therapy, or a progress inhibitor.;

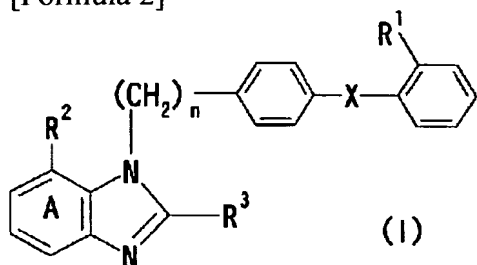
(2) \*\* of the aforementioned (1) publication whose compound which has the aforementioned (1) angiotensin II antagonism is a nonpeptidic compound;

(3) \*\* of the aforementioned (1) publication whose compound which has angiotensin II antagonism is a compound which has an oxygen atom in intramolecular;

(4) \*\* of the aforementioned (1) publication whose compound which has angiotensin II antagonism is a compound which has ether linkage or a carbonyl group;

(5) The compound which has angiotensin II antagonism is a formula (I).

[Formula 2]



(R<sup>1</sup> shows among a formula the radical which may be changed into the radical or it which can form an anion.) It is shown that the phenylene group and the phenyl group have combined X through a direct or two or less atomic chain spacer. n shows the integer of 1 or 2 and Ring A shows the benzene ring which may have the substituent further. the hydrocarbon residue which R<sup>2</sup> could show the radical which may be changed into the radical or it which can form an anion, may combine R<sup>3</sup> through a hetero atom, and may have the substituent -- being shown -- \*\*;

(6) The compound which has angiotensin II antagonism is a Losartan, EPURO sultan, and candesartan. \*\* of the aforementioned (1) publication which is SHIREKI cetyl, candesartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, or tasosartan;

(7) \*\* of the aforementioned (1) publication whose compound which has angiotensin II antagonism is a 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazole-5-IRU) biphenyl-4-IRU] Methyl] benzimidazole-7-carboxylic acid;

(8) The compound which has angiotensin II antagonism is 1-(cyclohexyloxy carbonyloxy) ethyl. \*\* of the (1) 1 aforementioned publication which is 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazole-5-IRU) biphenyl-4-IRU] Methyl] benzimidazole-7-carboxylate;

(9) \*\* of the aforementioned (1) publication whose compound which has angiotensin II antagonism is a 2-ethoxy-1-[[2'-(2 5-dihydro-5-oxo-- 2 [ 1, ] 4-OKISA diazole-3-IRU) biphenyl-4-IRU] Methyl] benzimidazole-7-carboxylic acid;

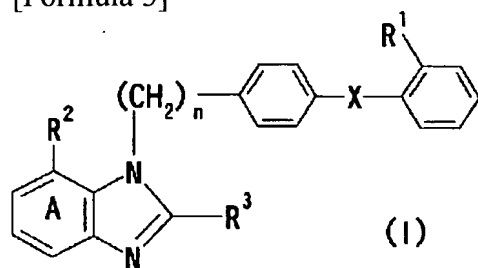
(10) It is related with \*\*; of the aforementioned (1) publication which is the improvement agent of retina potential or a retina edema etc.

[0006] The angiotensin II antagonism in this invention checks association of the angiotensin II to the angiotensin II acceptor on a cell membrane competitively or in un-competing, decreases the strong vasoconstrictor action and blood vessel smooth muscle multiplication which are guided with Angiotensin II, and means the thing of an operation which makes a hypertensive symptom ease. Although peptide nature or nonpeptidic are sufficient as the compound which has the angiotensin II antagonism used by this invention, the compound which has nonpeptidic antagonism with an advantage with long reaction time is desirable. As a compound which has angiotensin II antagonism, the compound which has an oxygen atom in intramolecular is desirable, it is desirable that it is the compound which has ether linkage or a carbonyl group (this carbonyl group may resonate and may form the hydroxyl group) especially, the compound or ketone derivative which

has ether linkage is still more desirable, and an ether derivative is especially desirable. Although not limited especially as a compound which has nonpeptidic angiotensin II antagonism An imidazole derivative JP,56-71073,A, JP,56-71074,A, JP,57-98270,A, JP,58-157768,A, It is indicated by USP4,355,040 and USP4,340,598 grade. The improved imidazole derivative is indicated by EP-253310, EP-291969, EP-324377, EP-403158, WO-9100277, JP,63-23868,A, and JP,1-117876,A. Moreover, again To USP5,183,899, EP-323841, EP-409332, and JP,1-287071,A, a pyrrole, A pyrazole and a triazole derivative are indicated. Again A benzimidazole derivative is indicated by USP4,880,804, EP-0392317, EP-0399732, EP-0400835, EP-425921, EP-459136, and JP,3-63264,A. An aza-indene derivative is indicated by EP-399731 grade and a pilus MIDON derivative is indicated by EP-407342 grade. A quinazoline derivative is indicated by EP-411766 grade and a xanthine derivative is indicated by EP-430300 grade. A condensation imidazole derivative is indicated by EP-434038 grade and a pyrimidine dione derivative is indicated by EP-442473 grade. A thieno pyridone derivative is indicated by EP-443568 grade and the heterocyclic compound is further indicated by EP-445811, EP-483683, EP-518033, EP-520423, EP-588299, and EP-603712 grade. Moreover, journal OBU MEDISHINARU The typical compound of these is indicated by chemistry (Journal of Medicinal Chemistry, 39 volumes, No. 3, 625 - 656 pages, 1996). As a compound which has nonpeptidic angiotensin II antagonism If it is the nonpeptidic compound which has angiotensin II antagonism besides the compound of a publication in the well-known reference mentioned above Although any may be used, especially A Losartan (Losartan (DuP753)), EPURO sultan (Eprosartan (SK&F108566)), Candesartan SHIREKI cetyl (Candesartan cilexetil (TCV-116)), Valsartan (Valsartan (corrosion gage point-48933)), telmisartan (Telmisartan (BIBR277)), Irbesartan (Irbesartan (SR47436)), tasosartan (Tasosartan (ANA-756)), these metabolic turnover active substances (candesartan etc.), etc. are used preferably.

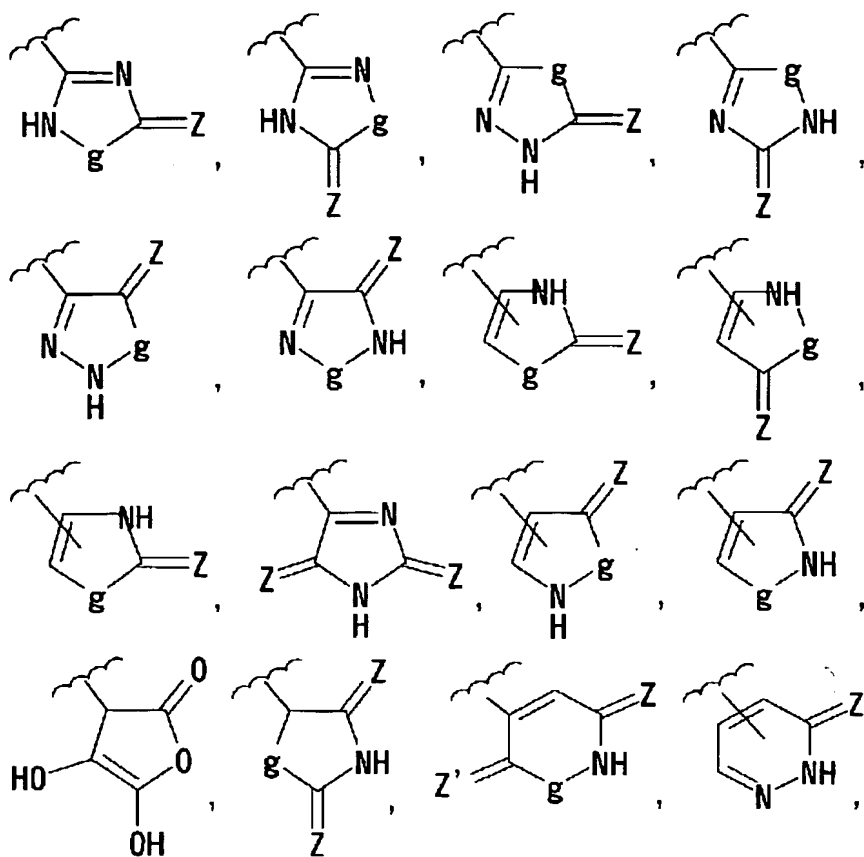
[0007] Moreover, as a nonpeptidic compound which has angiotensin II antagonism, it is a formula (I), for example.

[Formula 3]

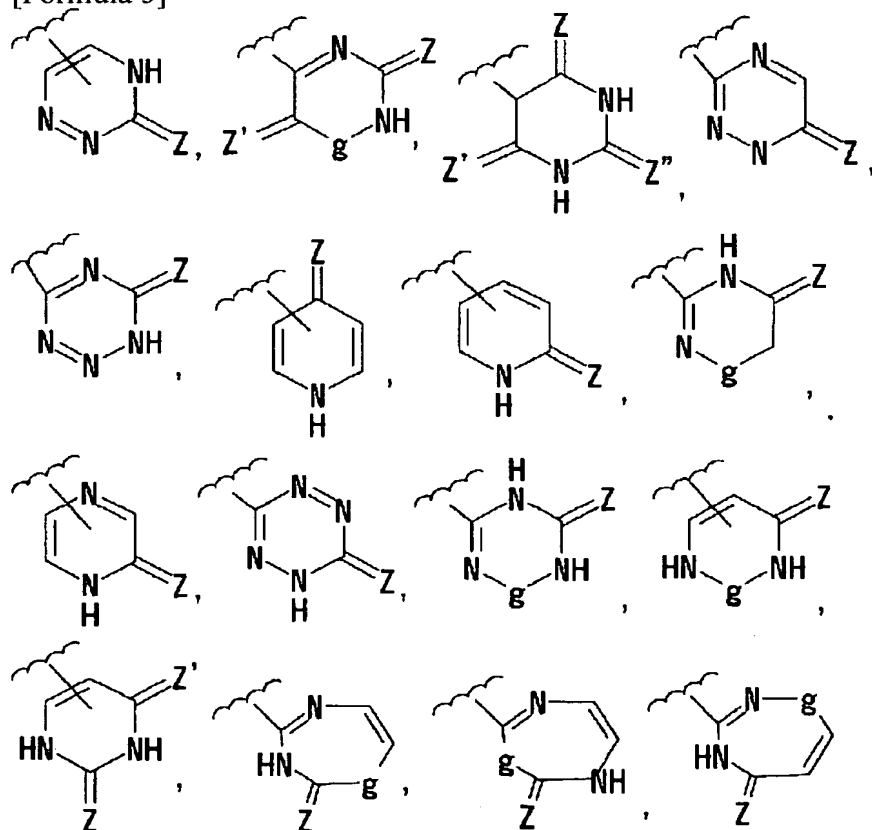


(R1 shows among a formula the radical which may be changed into the radical or it which can form an anion.) It is shown that the phenylene group and the phenyl group have combined X through a direct or two or less atomic chain spacer. n shows the integer of 1 or 2 and Ring A shows the benzene ring which may have the substituent further. It is the hydrocarbon residue (preferably) which R2 could show the radical which may be changed into the radical or it which can form an anion, may combine R3 through a hetero atom, and may have the substituent. the hydrocarbon residue which may have the substituent and is combined through an oxygen atom -- being shown -- the benzimidazole derivative expressed or its salt is used preferably. As a radical (radical which has the hydrogen atom which may separate as a proton) which can form the anion as R1 among the above-mentioned formula (I) For example, (1) carboxyl group, (2) tetrazolyl groups, (3) trifluoro methansulfonic acid amide group (-NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), (4) The heterocycle residue by which the shape of a monocycle of 5 containing 1 in a phosphoric-acid radical, (5) sulfonic groups, (6) N, and S and O or two pieces or more - 7 members (preferably 5 - 6 member) may be permuted is mentioned.

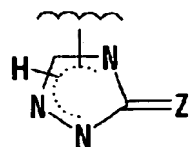
[0008] As the above-mentioned "heterocycle residue by which the shape of a monocycle of 5 containing 1 in N, S, and O or two pieces or more - 7 members (preferably 5 - 6 member) may be permuted", it is [Formula 4], for example.



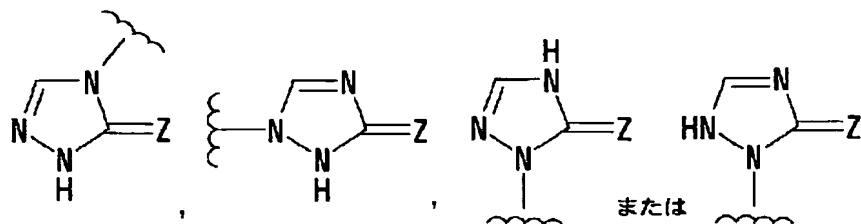
[Formula 5]



Association with the phenyl group which the heterocycle residue which \*\*\*\* is mentioned and is expressed with R1, and this heterocycle residue combine may be combined through one not only of carbon-carbon bonding as shown above but the nitrogen atoms existing [ two or more ], when the above-mentioned inside g of a formula shows -NH- etc. For example, R1 is [Formula 6].

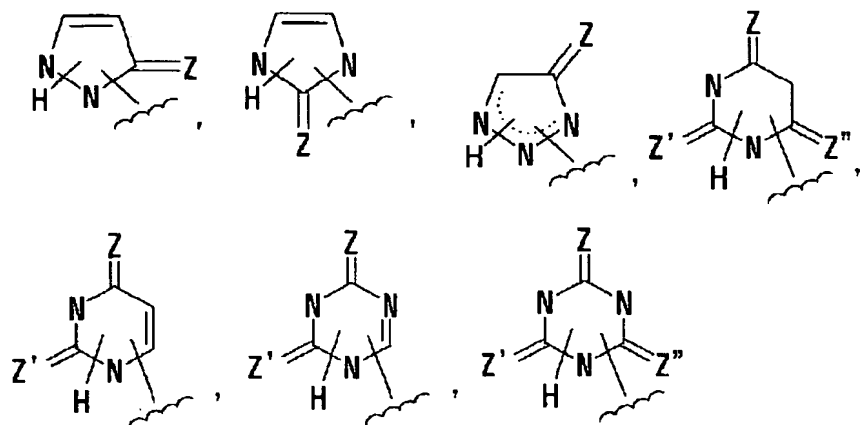


で示される場合、具体的にはそれぞれ



または

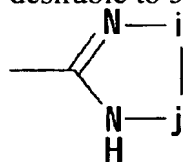
などを示す。窒素原子を介して結合する他の例としては、



などが挙げられる。

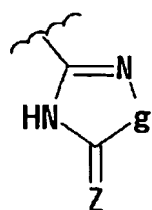
g shows  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-$ , or  $-\text{S}(\text{O})-$  among the above-mentioned formula.  $\text{>=Z}$ ,  $\text{>=Z}'$ , and  $\text{>=Z}'--'$  respectively -- a carbonyl group, a thiocarbonyl group, or the sulfur atom (an example --) that may oxidize S -- S -- ( $-\text{O}-$ ) -- S -- ( $-\text{O}-$ ) -- two -- etc. (preferably carbonyl or a thiocarbonyl group, still more preferably carbonyl group) etc. -- being shown -- m -- the integer of 0, 1, or 2 -- being shown.

[0009] As heterocycle residue expressed with R1, it is  $-\text{NH}-$  as a proton donor like an oxadiazolone ring, an OKISAJIAZOROCHION ring, or a thia JIAZORON ring, for example. -- The radical which has an OH radical, the carbonyl group as a proton acceptor and a thiocarbonyl group, or a sulfinyl group in coincidence is desirable. Moreover, although an annular substituent may join together and the heterocycle residue shown by R1 may form the condensed ring, as heterocycle residue expressed with R1, its 5 membered-ring residue is desirable to 5 thru/or 6 membered-ring pan. As heterocycle residue expressed with R1, it is a formula [\*\* 7].

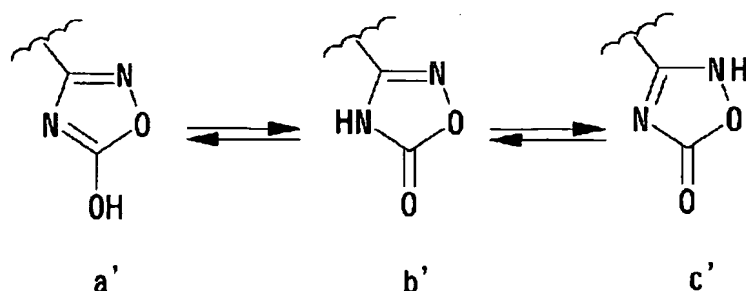


i shows  $-\text{O}-$  or  $-\text{S}-$  among [type, and j shows  $\text{>=O}$ ,  $\text{>=S}$ , or  $\text{>=S}(\text{O})-$  m. m is a radical (especially, it is 2 and 5-dihydro-5-oxo-- 1, 2, 4-OKISA diazole-3 - IRU) expressed with] which shows the above and this meaning. 2, 5-dihydro-5-thioxo - 1, 2, 4-OKISA diazole-3-IRU, 2, 5-dihydro-5-oxo-- 1, 2, 4-thiadiazole-3-IRU, division, 2, 5-dihydro-5-oxo-- 1, 2, and 4-OKISA diazole-3-IRU is desirable.

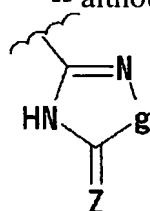
[0010] Moreover, as the above-mentioned heterocycle residue (R1) is shown below, a tautomer exists. For example, [Formula 8]



において、 $Z = O$ ,  $g = O$ の時



\*\* -- although three tautomers, a' [ like ], b', and c', exist -- a formula [\*\* 9]



coming out -- being shown -- having -- heterocycle -- residue -- the above -- a -- ' -- b -- ' -- and -- c -- ' -- all -- containing -- a thing -- it is .

[0011] The radical which can form the anion as R1 may be protected in the replaceable location by a low-grade (C 1-4) alkyl group or acyl groups (an example, low-grade (C 2-5) alkanoyl, benzoyl, etc.) etc. which may be permuted. As a low-grade (C 1-4) alkyl group which may be permuted For example, (1) halogen atom, nitroglycerine, low-grade (C 1-4) alkyl, the low-grade (C 1-4) alkyl group (an example --) which may be permuted by the phenyl group 1 which may have low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI etc. thru/or three pieces Methyl, triphenylmethyl, p-methoxybenzyl, p-nitrobenzyl, etc., (2) -- a low-grade (C 1-4) alkoxy-low-grade (C 1-4) alkyl group (an example --) The inside of a (3) type [ , such as methoxymethyl and ethoxy methyl, ]-CH (R4)-OCOR5[type, R4 -- the straight chain of (a) hydrogen and the (b) carbon number 1-6, or a low-grade branching-like alkyl group (an example --) Methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, the cycloalkyl radical (an example --) of the straight chain of 6, a branching-like low-grade alkenyl radical, or the (c) carbon number 2-(d) carbon numbers 3-8, such as t-butyl, n-pentyl, isopentyl, and neopentyl one cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl one, etc. -- being shown -- R5 -- the straight chain of the (a) carbon number 1-6, or a low-grade branching-like alkyl group (an example --) Methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, etc., (b) -- the cycloalkyl radical (an example --) of the straight chain of 6 or a branching-like low-grade alkenyl radical, and the carbon number 2-(c) carbon number 3-8 aryl groups (an example --) which may be permuted, such as cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl one the low-grade alkyl group (an example --) of the carbon number 1-3 permuted by phenyl or a naphthyl group etc. which may have a halogen atom, nitroglycerine, low-grade (C 1-4) alkyl, low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI, etc. Benzyl, p-chloro benzyl, phenethyl, cyclopentyl Methyl, the cycloalkyl of the (d) carbon numbers 3-8, such as cyclohexyl methyl, or the aryl group (an example --) which may be permuted the low-grade alkenyl radical (an example --) of the carbon number 2-3 permuted by phenyl or a naphthyl group etc. which may have a halogen atom, nitroglycerine, low-grade (C 1-4) alkyl, low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI, etc. A thing with the alkenyl sections, such as vinyl, such as cinnamyl, propenyl, an allyl compound, and isopropenyl, etc., (e) -- the aryl group (an example, phenyl, and p-tolyl --) which may be permuted Phenyl or a naphthyl group etc. which may have halogen atoms, such as naphthyl, nitroglycerine, low-grade (C 1-4) alkyl, low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI, etc., (f) -- the straight chain of a carbon number 1-6, or a branching-like lower alkoxy group (an example --) Methoxy and ethoxy \*\*n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, Iso butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, n-pentyloxy, the straight chain of the (g) carbon numbers 2-8, such as isopentyloxy and NEOPENCHIRUOKISHI, or a branching-like low-grade alkenyloxy radical (an example --) the cycloalkyloxy radical (an example --) of the (h) carbon numbers 3-8, such as ant ROKISHI and iso BUTENIROKISHI



Cyclopenthyloxy, cyclohexyloxy, cyclo heptyloxy, etc., (i) -- the cycloalkyl (an example, cyclopentyl, and cyclohexyl --) of a carbon number 3-8 aryl groups (an example --) which may be permuted, such as cycloheptyl one the lower alkoxy group (an example --) of the carbon number 1-3 permuted by phenyl or a naphthyl group etc. which may have a halogen atom, nitroglycerine, low-grade (C 1-4) alkyl, low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI, etc. Methoxies, such as benzyloxy, phenethyloxy, cyclopentyl methoxy, and cyclohexyl methoxy, A thing with the alkoxy sections, such as ethoxy \*\*n-propoxy and isopropoxy, etc., (j) -- the cycloalkyl (an example, cyclopentyl, and cyclohexyl --) of a carbon number 3-8 aryl groups (an example --) which may be permuted, such as cycloheptyl one the low-grade alkenyloxy radical (an example --) of the carbon number 2-3 permuted by phenyl or a naphthyl group etc. which may have a halogen atom, nitroglycerine, low-grade (C 1-4) alkyl, low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI, etc. the aryloxy group (an example --) by which (k) permutation of the thing with the alkenyloxy sections, such as BINIROKISHI, such as cinnamyloxy, propenyloxy, ant ROKISHI, and iso propenyloxy, etc. may be carried out The radical expressed with] which shows the phenoxy which may have halogen atoms, such as phenoxy, p-nitro phenoxy, and naphthoxy one, nitroglycerine, low-grade (C 1-4) alkyl, low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI, etc., or a naphthoxy radical is mentioned. Moreover, the radical which can form the anion as R1 In a location replaceable in addition to protective groups, such as the above-mentioned low-grade (C 1-4) alkyl group which may be permuted, or acyl groups (an example, low-grade (C 2-5) alkanoyl, benzoyl, etc.) The low-grade (C 1-4) alkyl group which may be permuted (the same thing as "the low-grade (C 1-4) alkyl group which may be permuted" illustrated as a protective group of the radical which can form the above mentioned anion as R1 is mentioned), halogen atom, nitroglycerine, and cyano \*\* -- low-grade (C 1-4) -- you may have substituents, such as amino which may be permuted by alkoxy \*\*1 thru/or two low-grade (C 1-4) alkyls.

[0012] The radical which may be changed into the radical (radical which has the hydrogen atom which may separate as a proton) which can form the anion as R1 among said formula Under a biological, i.e., physiological, condition (for example, basing on a living body endoenzyme etc. and oxidation) You may be the radical (the so-called prodrug) which may be changed into the radical which can form an anion at reactions in the living body, such as reduction or hydrolysis, etc. Moreover, a cyano \*\*N-hydroxy KARUBAMU imidoyl radical (-C(=N-OH)-NH<sub>2</sub>), Or (1) carboxyl group protected, respectively by the low-grade (C 1-4) alkyl group or acyl group which may be permuted, (2) A tetrazolyl group, (3) trifluoro methansulfonic acid amide group (-NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), (4) like the heterocycle residue by which the shape of a monocycle of 5 containing 1 in a phosphoric-acid radical, (5) sulfonic groups, (6) N, and S and O or two pieces or more - 7 members (preferably 5 - 6 member) may be permuted You may be the radical (the so-called synthetic intermediate field) which may be changed into the radical which can form the anion expressed with R1 by the chemical reaction.

[0013] the low-grade (C 1-4) alkyl (an example --) which may be permuted as R1 acyl groups (an example --), such as methyl, triphenylmethyl, methoxymethyl, ethoxy methyl, p-methoxybenzyl, and p-nitrobenzyl The carboxyl which may be protected by low-grade (C 2-5) alkanoyl, benzoyl, etc., Tetra-ZORIRU or 2, 5-dihydro-5-oxo-- 1, 2, and 4-OKISA diazole-3-IRU (preferably tetra-ZORIRU) or cyano \*\*N-hydroxy KARUBAMU imidoyl (preferably cyano) is desirable, and SHIANO is especially used preferably.

[0014] Among said formula, X shows that the adjoining phenylene group and the phenyl group have joined together through a direct or two or less atomic chain spacer (preferably direct coupling), and as long as the atomic number which constitutes a straight chain part is the divalent chain which is 1 or 2 as a two or less-atomic chain spacer, any are sufficient as it and it may have the side chain. The low-grade (C 1-4) alkylene whose atomic number which specifically constitutes a straight chain part is 1 or 2, -CO-, -O-, -S-, -NH-, -CO-NH-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, etc. are mentioned. n shows the integer of 1 or 2 (preferably 1) among said formula.

[0015] Ring A shows the benzene ring which may have the substituent further in addition to substituent R2 among said formula. As this substituent for example, the amino group (an example --) by which (1) halogens (an example, F, Cl, Br, etc.), (2) cyano, (3) nitroglycerine, the low-grade (C 1-4) alkyl by which (4) permutations may be carried out, and a (5) low-grade (C 1-4) alkoxy, (6) permutation may be carried out Amino, N-low-grade (C 1-4) alkylamino (an example, methylamino, etc.), N and N-JI low-grade (C 1-4) alkylamino (an example, dimethylamino, etc.), N-aryl amino (an example, phenylamino, etc.) and alicyclic amino (an example --) morpholino, PIBERIJINO, piperazino, N-phenyl piperazino, etc. -- etc. -- (7) -- inside of formula-CO-D'[type, and D' -- a hydroxyl group or an alkyl part -- a hydroxyl group and low-grade (C 1-4) alkoxy, low-grade (C 2-6) alkanoloxo (an example --) low-grade (C 1-6) alkoxy carbonyloxy (an example --), such as acetoxo and pivaloyloxy one low-grade (C 3-6) cycloalkoxy carbonyloxy (an example --), such as methoxycarbonyloxy and ethoxycarbonyloxy The radical expressed with] which shows low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI which may be permuted by cyclohexyloxy carbonyloxy etc., or low-grade (C 1-4) alkyl by which (8) permutations may be carried out (as the above mentioned R1) the same thing as "the low-grade (C 1-4) alkyl group which may be permuted" illustrated as a protective group of the radical which can form

\*\*\*\*\* is mentioned -- or acyl (an example --) Tetra-ZORIRU which may be protected by low-grade (C 2-5) alkanoyl, benzoyl, etc., a trifluoro methansulfonic acid amide group, a phosphoric-acid radical, or a sulfonic group is mentioned. Although these substituents may be permuted by the replaceable location on the benzene ring by 1-2-piece coincidence, as a substituent which Ring A has further in addition to substituent R2 Low-grade (C 1-4) alkyls (low-grade (C 1-4) alkyl which may be permuted with the example, the hydroxyl group, the carboxyl group, the halogen, etc.), a halogen, etc. which may be permuted are desirable, and it is more desirable that Ring A does not have a substituent other than substituent R2.

[0016] As a radical (radical which has the hydrogen atom which may separate as a proton) which can form the anion as R2 among said formula For example, (1) esterification or the carboxyl group which may be amidated, (2) A tetrazolyl group, (3) trifluoro methansulfonic acid amide group (-NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), (4) A phosphoric-acid radical, (5) sulfonic groups, etc. are mentioned. the low-grade alkyl group (the same thing as "the low-grade (C 1-4) alkyl group which may be permuted" illustrated as a protective group of the radical which can form said anion as R1 carried out is mentioned) by which these radicals may be permuted, or an acyl group (an example and low-grade (C 2-5) alkanoyl --) You may be protected by benzoyl etc., and any are sufficient, as long as it is under a physiological condition (for example, reactions in the living body, such as oxidation by a living body endoenzyme etc., reduction, or hydrolysis etc.) or is biological, i.e., the radical which may be changed into the radical or it which can form an anion chemically.

[0017] As carboxyl which may be esterified or amidated as R2 For example, the amino by which (1) hydroxyl group and (2) permutations of the inside of a formula-CO-D[type and the D may be carried out Or the example of alkoxy {by which (3) permutations may be carried out, (For example, amino, N-low-grade (C 1-4) alkylamino, N, and N-JI low-grade (C 1-4) alkylamino etc.) (i) -- an alkyl part -- a hydroxyl group and the amino (an example and amino --) which may be permuted N-low-grade (C 1-4) alkylamino, N, and N-JI low-grade (C 1-4) alkylamino, Halogens, such as piperidino and morpholino, low-grade (C 1-6) alkoxy \*\* low-grade (C 1-6) alkylthio, low-grade (C 3-8) cycloalkoxy, or dioxo RENIRU (an example --) that may be permuted 5-methyl-2-oxo-- The low-grade (C 1-6) alkoxy group which may be permuted by 1 and 3-JIOKISOREN-4-IRU etc., R6 among a (ii) type-O-CH(R6)-OCOR7[type Or (a) hydrogen, (b) -- the straight chain of a carbon number 1-6, or a low-grade branching-like alkyl group (an example and methyl --) Ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, the cycloalkyl radical (an example --) of the straight chain of 6, a branching-like low-grade alkenyl radical, or the (c) carbon number 2-(d) carbon numbers 3-8, such as n-pentyl, isopentyl, and neopentyl one cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl one, etc. -- being shown -- R7 -- the straight chain of the (a) carbon number 1-6, or a low-grade branching-like alkyl group (an example --) Methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, etc., (b) -- the cycloalkyl radical (an example --) of the straight chain of 6 or a branching-like low-grade alkenyl radical, and the carbon number 2-(c) carbon number 3-8 aryl groups (an example --) which may be permuted, such as cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl one the low-grade alkyl group (an example --) of the carbon number 1-3 permuted by phenyl or a naphthyl group etc. which may have a halogen atom, nitroglycerine, low-grade (C 1-4) alkyl, low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI, etc. Benzyl, p-chloro benzyl, phenethyl, cyclopentyl methyl, the cycloalkyl of the (d) carbon numbers 3-8, such as cyclohexyl methyl, or the aryl group (an example --) which may be permuted the low-grade alkenyl radical (an example --) of the carbon number 2-3 permuted by phenyl or a naphthyl group etc. which may have a halogen atom, nitroglycerine, low-grade (C 1-4) alkyl, low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI, etc. A thing with the alkenyl sections, such as vinyl, such as cinnamyl, propenyl, an allyl compound, and isopropenyl, etc., (e) -- the aryl group (an example, phenyl, and p-tolyl --) which may be permuted Phenyl or a naphthyl group etc. which may have halogen atoms, such as naphthyl, nitroglycerine, low-grade (C 1-4) alkyl, low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI, etc., (f) -- the straight chain of a carbon number 1-6, or a branching-like lower alkoxy group (an example --) Methoxy and ethoxy \*\*n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, Iso butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, n-pentyloxy, the straight chain of the (g) carbon numbers 2-8, such as isopentyloxy and NEOPENCHIRUOKISHI, or a branching-like low-grade alkenyloxy radical (an example --) the cycloalkyloxy radical (an example --) of the (h) carbon numbers 3-8, such as ant ROKISHI and iso BUTENIROKISHI Cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cyclo heptyloxy, etc., (i) -- the cycloalkyl (an example, cyclopentyl, and cyclohexyl --) of a carbon number 3-8 aryl groups (an example --) which may be permuted, such as cycloheptyl one the lower alkoxy group (an example --) of the carbon number 1-3 permuted by phenyl or a naphthyl group etc. which may have a halogen atom, nitroglycerine, low-grade (C 1-4) alkyl, low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI, etc. Methoxies, such as benzyloxy, phenethyloxy, cyclopentyl methoxy, and cyclohexyl methoxy, A thing with the alkoxy sections, such as ethoxy \*\*n-propoxy and isopropoxy, etc., (j) -- the cycloalkyl (an example, cyclopentyl, and cyclohexyl --) of a carbon number 3-8 aryl groups (an example --) which may be permuted, such as cycloheptyl one the low-grade alkenyloxy radical (an example --) of the carbon number 2-3 permuted by phenyl or a naphthyl group etc. which may have a halogen atom, nitroglycerine, low-grade (C 1-4) alkyl, low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI, etc. the aryloxy group (an example -

-) by which (k) permutation of the thing with the alkenyloxy sections, such as BINIROKISHI, such as cinnamyloxy, propenyloxy, ant ROKISHI, and iso propenyloxy, etc. may be carried out Halogen atoms, such as phenoxy, p-nitro phenoxy, and naphthoxy one, The radical expressed with] which shows}, such as a radical expressed with] which shows the phenoxy which may have nitroglycerine, low-grade (C 1-4) alkyl, low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI, etc., or a naphthoxy radical, is mentioned.

[0018] As R2, the carboxyl which may be esterified is desirable. As the example For example, -COOH and its salt, -COOMe, -COOEt, -COOtBu, -COOPr, pivaloyloxy methoxycarbonyl, 1-(cyclohexyloxy carbonyloxy) ethoxycarbonyl, 5-methyl-2-oxo-- 1, 3-JIOKISOREN-4-ylmethoxy carbonyl, Acetoxy methoxycarbonyl, pro PIONIROKISHI methoxycarbonyl, n-BUCHIRIROKISHI methoxycarbonyl, iso BUCHIRIROKISHI methoxycarbonyl, 1-(ethoxy cull BONIROKISHI) ethoxycarbonyl, 1-(acetoxy) ethoxycarbonyl, 1-(ISOBUCHIRIROKISHI) ethoxycarbonyl, cyclohexyl carbonyloxy methoxycarbonyl, Benzoyloxy methoxycarbonyl, cinnamyloxy carbonyl, Cyclopentyl cull BONIROKISHI methoxycarbonyl etc. is mentioned. Under biological, i.e., physiological, conditions (for example, reactions in the living body, such as oxidation and reduction by the living body endoenzyme, or hydrolysis etc.) Or as long as it is the radical which may be changed into the radical or it which can form anions (an example, COO-, its derivative, etc.) chemically, you may be any and may be a carboxyl group or its prodrug object.

[0019] As the above R2, (1) hydroxyl group or (2) alkyl parts among a formula-CO-D[type D A hydroxyl group, Amino, a halogen, low-grade (C 2-6) alkanoloxo (an example, aceto oxy-, pivaloyloxy, etc.), low-grade (C 3-8) cyclo alkanoloxo and low-grade (C 1-6) alkoxy carbonyloxy (an example --) low-grade (C 3-8) cycloalkoxy cull BONIROKISHI (an example --), such as methoxycarbonyloxy and ethoxycarbonyloxy Low-grade (C 1-4) alkoxy \*\*\*\*, such as cyclohexyloxy carbonyloxy, have the desirable radical expressed with] which shows low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI which may be permuted by low-grade (C 3-8) cycloalkoxy. The carboxyl esterified especially by low-grade (C 1-4) alkyl (preferably methyl or ethyl) is desirable.

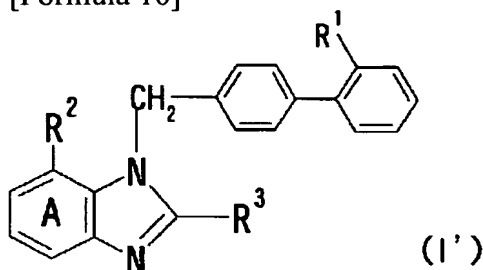
[0020] Although you may join together through "hetero atom expressed with R3 among said formula, it has a substituent and (1) alkyl group, (2) alkenyl radical, (3) alkynyl groups, (4) cycloalkyl radical, (5) aryl groups, (6) aralkyl radical, etc. are mentioned as "hydrocarbon residue" in hydrocarbon residue", for example, an alkyl group, an alkenyl radical, and a cycloalkyl radical are desirable especially. As an alkyl group of the above (1), any of the shape of the shape of a straight chain and branching are sufficient at a with a carbon number of about one to eight low-grade alkyl group, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, i-pentyl, hexyl, heptyl, octyl, etc. are raised. As an alkenyl radical of the above (2), any of the shape of the shape of a straight chain and branching are sufficient at a with a carbon number of about two to eight low-grade alkenyl radical, for example, vinyl, propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, iso butenyl, 2-OKUTENIRU, etc. are raised. As an alkynyl group of the above (3), any of the shape of the shape of a straight chain and branching are sufficient at a with a carbon number of about two to eight low-grade alkynyl group, for example, ethynyl, 2-propynyl, 2-butylnyl, 2-cutting-pliers nil, 2-OKUCHINIRU, etc. are raised. As a cycloalkyl radical of the above (4), with a carbon number of about three to six low-grade cycloalkyl is raised, for example, cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc. are raised. The above-mentioned alkyl group, the alkenyl radical, the alkynyl group, or the cycloalkyl radical may be permuted by a hydroxyl group, the amino groups (example, amino, N-low-grade (C 1-4) alkylamino, N, and N-JI low-grade (C 1-4) alkylamino etc.) which may be permuted, the halogen, the low-grade (C 1-4) alkoxy group, the low-grade (C 1-4) alkylthio group, etc. As an aralkyl radical of the above (5), phenyl-low-grade (C 1-4) alkyls, such as benzyl and phenethyl, etc. are raised, for example, and phenyl etc. is raised as an aryl group of the above (6), for example.

[0021] The above-mentioned aralkyl radical or the above-mentioned aryl group in the location of the arbitration on the benzene ring for example, halogens (an example, F, Cl, Br, etc.), nitroglycerine, and the amino group (an example --) that may be permuted Amino, N-low-grade (C 1-4) alkylamino, N, and N-JI low-grade (C 1-4) alkylamino etc., You may have low-grade (C 1-4) alkoxy (an example, methoxy, ETOKISHI, etc.) one, low-grade (C 1-4) alkylthios (an example, a methylthio, ethyl thio, etc.), low-grade (C 1-4) alkyls (an example, methyl, ethyl, etc.), etc. Also in having described above, may join together through "hetero atom expressed with R3, have a substituent, and as "hydrocarbon residue" in hydrocarbon residue" the alkyl which may be permuted, or an alkenyl radical (an example, a hydroxyl group, and the amino group --) Low-grade (C 1-5) alkyl or a low-grade (C 2-5) alkenyl radical etc. which may be permuted by the halogen or the low-grade (C 1-4) alkoxy group is desirable, it divides and low-grade (C 1-5) alkyl (preferably ethyl) is desirable. R -- three -- expressing -- having -- "-- a hetero atom -- minding -- joining together -- \*\*\*\* -- a substituent -- having -- a hydrocarbon -- residue -- " -- it can set -- "-- a hetero atom -- " -- \*\*\*\*\* - O - - S -- (-- O --) -- m - [-- m -- zero -- or -- two -- an integer -- being shown --] - NR -- ' - [-- R -- ' -- a hydrogen atom -- or -- low-grade (C 1-4) -- alkyl -- being shown --] -- etc. etc. -- mentioning -- having -- inside -- \*\*\*\* - O -- desirable -- using -- having . having described above -- inside -- \*\*\*\* -- R -- three -- \*\*\*\*\* - O - - S -- (-- O --) -- m - [-- m -- zero -- or -- two -- an integer -- being shown --] -- or - NR -- ' - [-- R -- ' -- a hydrogen atom -- or -- low-grade (C 1-4) -- alkyl -- being

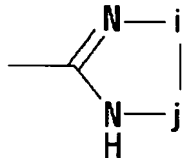
shown --] -- minding -- joining together -- \*\*\*\* -- Low-grade (C 1-5) alkyl or a low-grade (C 2-5) alkenyl radical etc. which may be permuted by the substituent chosen from a hydroxyl group, the amino group, a halogen, and a low-grade (C 1-4) alkoxy group is desirable. Low-grade (C 1-5) alkyl or low-grade (C 1-5) alkoxy (preferably ethoxy) one are especially desirable.

[0022] Also in the compound which has the angiotensin II antagonism expressed with a formula (I), it is a formula (I').

[Formula 10]



the inside of a formula, and R1 -- (1) carboxyl group, (2) tetrazolyl groups, or (3) types [\*\* 11]



i shows -O- or -S- among [type, and j shows >=O, >=S, or >=S(O) m. the low-grade (C 1-4) alkyl (an example -) by which m indicates the radical expressed with] which shows the above and this meaning to be, and Ring A may be permuted in addition to substituent R2 The benzene ring which may be permuted with halogens, such as low-grade (C 1-4) alkyl which may be permuted with the hydroxyl group, the carboxyl group, the halogen, etc., (preferably) The benzene ring which does not have a substituent other than substituent R2 is shown. R2 The inside of a formula-CO-D[type, (1) hydroxyl group or (2) alkyl parts D A hydroxyl group, amino, a halogen, Low-grade (C 2-6) alkanoloxo (an example, aceto oxy-, pivaloyloxy, etc.), low-grade (C 3-8) cyclo alkanoloxo and low-grade (C 1-6) alkoxy carbonyloxy (an example --) low-grade (C 3-8) cycloalkoxy cull BONIROKISHI (an example --), such as methoxycarbonyloxy and ethoxycarbonyloxy Low-grade (C 1-4) alkoxy \*\*\*\*, such as cyclohexyloxy carbonyloxy, show the radical expressed with] which shows low-grade (C 1-4) ARUKOKISHI which may be permuted by low-grade (C 3-8) cycloalkoxy. R -- three - O - - S - - (O - -) - - m - [- m - zero - - or - two - - an integer - - being shown - -] - - or - NR - - ' - [- R - - ' - a hydrogen atom - - or - low-grade (C 1-4) - alkyl - - being shown - -] -- minding -- joining together -- \*\*\*\* -- The low-grade (C 1-5) alkyl or the low-grade (C 2-5) alkenyl radical (preferably) which may be permuted by the substituent chosen from a hydroxyl group, the amino group, a halogen, and a low-grade (C 1-4) alkoxy group ethoxy is shown more preferably than low-grade (C 1-5) alkyl or low-grade (C 1-5) alkoxy; ] The benzimidazole-7-carboxylic-acid derivative come out of and expressed or its salt in which approves in pharmacology and it deals is desirable. Especially A 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazole-5-IRU) biphenyl-4-IRU] Methyl] benzimidazole-7-carboxylic acid [Candesartan], 1-(cyclohexyloxy carbonyloxy) ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazole-5-IRU) biphenyl-4-IRU] Methyl] benzimidazole-7-carboxylate [Candesartan cilexetil], Pivaloyloxymethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazole-5-IRU) biphenyl-4-IRU] Methyl] benzimidazole-7-carboxylate, A 2-ethoxy-1-[[2'-(2,5-dihydro-5-oxo-2,4-diazole-3-IRU) biphenyl-4-IRU] Methyl] benzimidazole-7-carboxylic acid or its salt is desirable. The above-mentioned benzimidazole derivative can be compounded by the approach according to a well-known approach or well-known it given in EP-425921, EP-459136, EP-553879, EP-578125, EP-520423, EP-668272, etc. Moreover, Candesartan cilexetil When using, it is good to use stable C mold crystal indicated by EP-459136.

[0023] Even if the compound which has the angiotensin II antagonism used by this invention, or its prodrug is itself, it may be a salt permitted in pharmacology. When the compound which has this angiotensin II antagonism has acidic groups, such as a carboxyl group, as such a salt, an inorganic base (alkali metal, such as an example, sodium, and a potassium, and calcium --) transition metals, such as alkaline earth metal, such as magnesium, zinc, iron, and copper, etc. and an organic base (an example --) A trimethylamine, triethylamine, a pyridine, picoline, ethanolamine, basic amino acid, such as organic amines, such as diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N, and N'-dibenzyl ethylenediamine, an arginine, a lysine, and an ornithine, -- etc. -- a salt is mentioned. When the compound which has angiotensin II antagonism has basic groups, such as an amino group, a salt with acidic amino acid, such as an inorganic acid, organic acids (an

example, a hydrochloric acid, a nitric acid, a sulfuric acid, phosphoric acid, carbonic acid, a GCC acid, a formic acid, an acetic acid, a propionic acid, trifluoroacetic acid, boletic acid, oxalic acid, a tartaric acid, a maleic acid, a citric acid, a succinic acid, a malic acid, methansulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, etc.), an aspartic acid, and glutamic acid, etc. is mentioned. The compound [less or equal which has the angiotensin II antagonism used by this invention, and an AII antagonism compound may be called.] A \*\* prodrug says the compound which causes hydrolysis etc. with the compound changed into an AII antagonism compound by the reaction by the enzyme, gastric acid, etc. under physiology conditions in the living body, i.e., the compound which causes oxidation, reduction, hydrolysis, etc. in enzyme and changes to an AII antagonism compound, gastric acid, etc., and changes to an AII antagonism compound. The amino group of an AII antagonism compound acylates as a prodrug of an AII antagonism compound. alkylation and the phosphoric-acid-ized compound (the amino group of an example and an AII antagonism compound -- the formation of eicosa noil --) Alanyl-izing, a pentylamino carbonylation, methoxycarbonyl(5---methyl---2---oxo-- 1, 3---JIOKISOREN---4---IRU)-izing, Tetrahydrofuranyl-izing, pyrrolidyl methylation, pivaloyloxymethyl-izing, The hydroxyl group of;AII antagonism compounds, such as a compound formed into tert-butyl, acylates. Alkylation, phosphoric-acid-izing, the compound that oxidized the way (acetylation of the hydroxyl group of an example and an AII antagonism compound) The formation of PAL MITOIRU, propanoyl-izing, pivaloyl-izing, succinylation, FUMARIRU-izing, The carboxyl group of;AII antagonism compounds, such as alanyl-izing and a compound by which the dimethyl aminomethyl carbonylation was carried out, esterifies. The carboxyl group of the amidated compound (an example, AII antagonism compound) Ethyl esterification, Phenyl esterification, the formation of carboxy methyl ester, the formation of dimethylamino methyl ester, The formation of pivaloyloxy methyl ester, ethoxycarbonyloxy ethyl esterification, ;, such as free-wheel-plate RIJIRU esterification, methyl-ester(5---methyl---2---oxo-- 1, 3---JIOKISOREN---4---IRU)-izing, cyclohexyloxy carbonylethyl esterification, and a methylamide-ized compound, etc. is mentioned. these compounds -- the very thing -- it can manufacture from an AII antagonism compound by the well-known approach. Moreover, the prodrug of an AII antagonism compound may change to an AII antagonism compound on physiological conditions which are indicated by 198 pages from the page 163 of the volume [ Hirokawa bookstore 1990 annual-publication "development of drugs" / the 7th volume ] molecular design. Moreover, AII antagonism compounds may be any of a hydrate and a non-hydrate.

[0024] the compound which has angiotensin II antagonism, its prodrug, or its salt -- [ -- preferably The compounds expressed with a formula (I) and those salt] permitted pharmacologically Toxicity is also low. As it is or by mixing with the support permitted pharmacologically and considering as a physic constituent It can use to mammals (an example, Homo sapiens, a mouse, a rat, a rabbit, a dog, a cat, a cow, Buta, ape, etc.) as prevention of a simple retinopathy or a pre-growth retinopathy, a therapy, or a progress inhibitor. An excipient [ in / in here, the various organic one of the common use as a pharmaceutical preparation material as support or the inorganic support matter permitted in pharmacology is used, and / solid preparations ], lubricant, a binder, disintegrator; it is blended as the solvent in liquid preparations, a solubilizing agent, a suspending agent, an isotonicizing agent, a buffer, an aponia-ized agent, etc. Moreover, pharmaceutical preparation additives, such as antiseptics, an anti-oxidant, a coloring agent, and a sweetening agent, can also be used if needed. As a suitable example of an excipient, a lactose, white soft sugar, D-mannitol, D-sorbitol, starch, pregelatinized starch, a dextrin, crystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose sodium, gum arabic, a dextrin, a pullulan, light anhydrous silicic acid, synthetic aluminum silicate, magnesium aluminometasilicate, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of lubricant, magnesium stearate, calcium stearate, talc, a colloidal silica, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of a binder, pregelatinized starch, cane sugar, gelatin, gum arabic, methyl cellulose, a carboxymethyl cellulose, carboxymethylcellulose sodium, crystalline cellulose, white soft sugar, D-mannitol, trehalose, a dextrin, a pullulan, hydroxypropylcellulose, the hydroxypropyl methylcellulose, a polyvinyl pyrrolidone, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of disintegrator, a lactose, white soft sugar, starch, a carboxymethyl cellulose, carboxymethyl-cellulose calcium, cross carmellose sodium, carboxy-methyl-starch sodium, light anhydrous silicic acid, hydroxypropylcellulose, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of a solvent, water for injection, physiological sodium chloride solution, Ringer's solution, alcohol, propylene glycol, a polyethylene glycol, sesame oil, corn oil, olive oil, cotton seed oil, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of a solubilizing agent, a polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, trehalose, benzyl benzoate, ethanol, tris aminomethane, cholesterol, triethanolamine, a sodium carbonate, a sodium citrate, sodium salicylate, sodium acetate, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of a suspending agent, hydrophilic giant-molecule; polysorbates, such as surface-active-agents [ , such as stearyl triethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl aminopropionic acid, lecithin, a benzalkonium chloride, benzethonium chloride, and glyceryl monostearate ];, for example, polyvinyl alcohol, a polyvinyl pyrrolidone, carboxymethylcellulose sodium, methyl cellulose, a hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and hydroxypropylcellulose,

polyoxyethylene hydrogenated castor oil, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of an isotonicizing agent, a sodium chloride, a glycerol, D-mannitol, D-sorbitol, grape sugar, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of a buffer, the buffer solutions, such as phosphate, acetate, a carbonate, and citrate, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of an aprotic agent, benzyl alcohol etc. is mentioned, for example.

[0025] As a suitable example of antiseptics, p-hydroxybenzoic esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, a dehydroacetic acid, a sorbic acid, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of an antioxidant, a sulfite, an ascorbic-acid salt, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of a coloring agent, they are water-soluble edible tar dyes (food colors, such as an example, Food Red No.2 and No. 3, Food Yellow No.4 and No. 5, Food Blue No.1, and No. 2, water-insoluble natural lake coloring matter (an example, aluminum salt of said water-soluble edible tar dyes, etc.), natural coloring matter (an example, beta carotene, chlorophyll, red ochre, etc.), etc. are mentioned.), for example. As a suitable example of a sweetening agent, saccharin sodium, glycyrrhizin 2 potassium, Aspartame, a stevia, etc. are mentioned, for example.

[0026] as the dosage forms of a physiologic constituent -- a tablet and a capsule (a soft capsule --) a microcapsule is included -- oral agent [ , such as a granule, powder, syrups, an emulsion, and suspension, ]; and injections (an example --) A subcutaneous injection agent, an intravenous injection agent, an intramuscular injection agent, an intraperitoneal injection agent, the injections in a vitreous body, drops, such as injections to the retina top into an eyeball, and external preparations (pernasal administration pharmaceutical preparation an example --) Parenteral agents, such as suppositories (an example, a rectal suppository, pessary, etc.), such as endermic pharmaceutical preparation and an ointment, a pellet, drops (pellets for detaining an example and in the shape of a retina etc.), and eye partial administration agents (an example, ophthalmic solutions, eye ointment, etc.), are mentioned, and insurance can be medicated with these taking-orally-wise or parenterally, respectively. A physiologic constituent can be manufactured by the approach of common use, for example, an approach given in a Japanese pharmacopoeia etc., in a pharmaceutical preparation technical field. Below, the concrete manufacturing method of pharmaceutical preparation is explained in full detail.

[0027] An oral agent to an active principle For example, for example, an excipient (an example, a lactose, white soft sugar, starch, D-mannitol, etc.), disintegrator (an example, carboxymethyl-cellulose calcium, etc.) and a binder (an example --) lubricant (an example --), such as pregelatinized starch, gum arabic, a carboxymethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, and a polyvinyl pyrrolidone It adds and presses. talc, magnesium stearate, a polyethylene glycol 6000, etc. -- etc. -- as occasion demands subsequently a purpose [ durability / masking of the taste, enteric, or ] -- carrying out -- a coating basis -- using -- the very thing -- it is manufactured by coating with a well-known approach. As this coating basis, a glycolyx basis, a water-soluble film coating basis, an enteric film coating basis, a sustained-release film coating basis, etc. are mentioned, for example. As a glycolyx basis, white soft sugar is used and one sort chosen from talc, a precipitated calcium carbonate, gelatin, gum arabic, a pullulan, a cull navarho, etc. or two sorts or more may be further used together. as a water-soluble film coating basis, polysaccharide [ , such as a synthetic macromolecule; pullulan ], such as cellulose system giant-molecule; polyvinyl-acetal diethylamino acetate, such as hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, and methyl hydroxyethyl cellulose, aminoalkylmetaacrylatecopolymer E [OIDORAGITTOE (trade name) and loam FARUMA], and a polyvinyl pyrrolidone, etc. is mentioned, for example.

[0028] As an enteric film coating basis, it is the hydroxypropyl methylcellulose, for example. Phthalate, Hydroxypropyl methylcellulose Acetate succinate, Cellulose system macromolecules, such as carboxy methyl ethyl cellulose and cellulose acetate phthalate; Methacrylic acid copolymer L[OIDORAGITTOL (trade name) Loam FARUMA], methacrylic acid copolymer LD[OIDORAGITTO L-30D55 (trade name), Acrylic-acid system macromolecules, such as loam FARUMA] and methacrylic acid copolymer S [OIDORAGITTOS (trade name) and loam FARUMA]; natural products, such as a shellac, etc. are mentioned. as a sustained-release film coating basis -- celluloses, such as ethyl cellulose, -- acrylic-acid system macromolecules, such as OIDORAGITTO RS (trade name) and system macromolecule; aminoalkylmetaacrylatecopolymer RS [loam FARUMA] ethyl-acrylate methacrylic acid methyl copolymer suspension [OIDORAGITTO NE (trade name) and loam FARUMA], etc. are mentioned. Two or more sorts may be mixed and used for the above-mentioned coating basis at the proper rate. Moreover, protection-from-light agents, such as titanium oxide and an iron sesquioxide, may be used in the case of coating.

[0029] Injections an active principle A dispersant (an example, polysorbate 80, polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60, etc.), A polyethylene glycol, a carboxymethyl cellulose, sodium alginate, etc., A preservative (an example, the methylparaben, propylparaben, benzyl alcohol, chlorobutanol, phenol, etc.), isotonicizing agents (an example, a sodium chloride, a glycerol, D-mannitol, D-sorbitol, grape sugar, etc.) etc. -- an aqueous solvent (an example --) It is manufactured by dissolving, suspending or emulsifying to oiliness solvents (vegetable oil, such as an example, olive oil, sesame oil, cotton seed oil, and corn oil, propylene glycol, etc.), such as distilled water,



physiological sodium chloride solution, and Ringer's solution, etc. Under the present circumstances, additives (an example, benzyl alcohol, etc.), such as solubilizing agents (an example, sodium salicylate, sodium acetate, etc.), stabilizers (an example, human serum albumin, etc.), and an aponia-ized agent, may be used by request. As an eye partial administration agent, ophthalmic solutions, an eye ointment, etc. may be desirable, and as ophthalmic solutions, any of aqueosity and nonaqueous nature are sufficient and you may be [ it may be a solution or ] suspension. Moreover, it can use for an eye ointment, gel, and a controlled-release polymer also with the gestalt made to distribute or adsorb. Aqueosity ophthalmic solutions may be made to contain suitably various additives, such as an isotonizing agent usually used for eye lotions, a buffer, pH regulator, a preservative, and a chelating agent. As an isotonizing agent, a sodium chloride, a mannitol, a sorbitol, a glycerol, etc. are mentioned, for example. As a buffer Phosphate, a boric acid, acetate, citrate, etc. are mentioned. For example, as a pH regulator A hydrochloric acid, an acetic acid, a sodium hydroxide, etc. are mentioned. For example, as a preservative For example, p-hydroxybenzoic esters, a benzalkonium chloride, chloro HEKISHIJIN, Benzyl alcohol, a sorbic acid or its salt, a thimerosal, chlorobutanol, etc. are mentioned, and disodium edetate, a sodium citrate, condensed-phosphoric-acid sodium, etc. are mentioned as a chelating agent, for example. Moreover, a thickener, a suspending agent, etc. may be blended with aqueosity ophthalmic solutions, and methyl cellulose, carmellose or its salt, hydroxyethyl cellulose, sodium alginate, a carboxyvinyl polymer, polyvinyl alcohol, a polyvinyl pyrrolidone, etc. are mentioned to them as a thickener or/and a suspending agent, for example. Furthermore, surface active agents (an example, a polyethylene glycol, propylene glycol, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, polysorbate 80, etc.) etc. may be blended with aqueosity ophthalmic solutions. When considering as aqueosity suspension ophthalmic solutions, the above-mentioned macromolecule thickener, a surfactant, etc. can be chosen suitably, and can be used. As a solvent when considering as nonaqueous nature ophthalmic solutions, a liquid paraffin besides vegetable oil, such as castor oil, sesame oil, soybean oil, and olive oil, propylene glycol, beta-octyl dodecanol, etc. can be chosen suitably, and can be used, for example. As a solvent when considering as nonaqueous nature suspension ophthalmic solutions, thixotropy colloids, such as aluminum monostearate, etc. can be chosen suitably and can be used, for example. pH of above-mentioned ophthalmic solutions is [ that what is necessary is just within the limits of pH usually used for instillation ] usually good 4.0-9.0, and to adjust to the range of 5.0-8.0 preferably. As an ointment base when preparing as an eye ointment, vaseline, Plastibase, a liquid paraffin, etc. can be chosen suitably and can be used, for example. As a basis when preparing as gel of ophthalmic solutions, a carboxyvinyl polymer, methyl cellulose, sodium alginate, hydroxypropylcellulose, an ethylene maleic-anhydride polymer, etc. can be chosen suitably, and can be used, for example.

[0030] The compound which has angiotensin II antagonism, its prodrug, or its salt [the compounds preferably expressed with a formula (I) and those salts permitted pharmacologically] can be used to mammals (an example, Homo sapiens, a mouse, a rat, a rabbit, a dog, a cat, a cow, Buta, ape, etc.) as prevention of a simple retinopathy or a pre-growth retinopathy, a therapy, or a progress inhibitor. the compound which has angiotensin II antagonism, its prodrug, or its salt -- [ -- preferably The compounds expressed with a formula (I) and those salt] permitted pharmacologically It is based on the outstanding retina potential (visual function) improvement effect and the outstanding retina edema (organization failure) improvement effect. The angiopathy retinopathy from the early phase where neovascularity is not observed, an arteriosclerotic retinopathy, Although retinopathies, such as a hypertensive retinopathy, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, a renal retinopathy, occlusion of retinal vein, and age-related macular degeneration, are prevention, treated or progress controlled, it is useful, and it is effective as prevention of a simple retinopathy or a pre-growth retinopathy, a therapy, or a progress inhibitor. moreover, the compound which has angiotensin II antagonism, its prodrug, or its salt -- [ -- preferably The compounds expressed with a formula (I) and those salt] permitted pharmacologically A hypotensor (a calcium antagonist, diuretic, a beta blocker, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, etc.), a blood sugar fall agent (an insulin, the insulin secretagogue, and insulin susceptibility improvement medicine --) various growth factor inhibitor, such as alpha-glucosidase inhibitor, and blood-flow improvement medicine (vitamin E --) Prostaglandin, the example of platelet inhibitor [ , aspirin, SURUFIN pyrazolo (Anturan), Dipyridamole (Persantin), ticlopidine (Panaldine), cilostazol (Pletaal), The example of ] and blood-coagulation-inhibitor [ , [ , such as a GPIIb/IIIa antagonist (LEO pro), ] ], thrombolytic drugs [an example, tPA, urokinase], etc., etc., such as drugs which have the balance correction function of heparin sodium, heparin calcium, walfarin calcium (awrfarin), blood coagulation factor Xa inhibitor, and a coagulation fibrinolytic system, -- etc. -- you may use together. Although each drug may be blended with one pharmaceutical preparation when using combining these drugs and pharmaceutical preparation of this invention, it can mix with the support which is permitted in pharmacology and deals in the above-mentioned drugs, an excipient, a binder, a diluent, etc., and can pharmaceutical-preparation-ize, and coincidence can be separately medicated with the pharmaceutical preparation of this invention. When a drug is pharmaceutical-preparation-ized separately, coincidence or time difference may be set and the same object may be separately

medicated with each pharmaceutical preparation which pharmaceutical-preparation-ized separately what was pharmaceutical-preparation-ized separately although the diluent etc. could be used, mixed and prescribed for the patient at the time of use.

[0031] Although the dose of the compound which has angiotensin II antagonism, its prodrug, or its salt [the compounds preferably expressed with a formula (I) and those salts permitted pharmacologically] changes with the administration route for administration, an object disease, symptoms, etc. for example, the compound which has the angiotensin II antagonism which is an active principle when administering orally to mammalian, especially an adult (weight of 50kg), its prodrug, or its salt -- [ -- preferably The compounds expressed with a formula (I) and those salt] permitted pharmacologically are usually made once into an amount, about 0.001-500mg, it is 1-50mg preferably, and it is desirable to prescribe this amount for the patient once to 3 times per day. the case where it is used as ophthalmic solutions -- usually -- about 0.001-10 w/v% -- desirable -- 0.01-5 -- about w/v% It considers as about 0.1-2 w/v% still more preferably, for example, it is desirable the amount 1 of 1 time thru/or to prescribe preferably 1 thru/or two drops (for one drop measure to be about 50microl) for the patient about 4 to 5 times about 3 to 6 times per day several drops in adult's patient. moreover, the case where it considers as an eye ointment -- usually -- about 0.001-10 w/w% -- desirable -- 0.01-5 -- it is desirable to consider as about 0.1-2 w/w% still more preferably, and to carry out point ON of an amount 0.1 thru/or about 0.2g to the saccus conjunctivae 1 to 4 times per day once about w/w%.

[0032]

[The gestalt of the actual condition of invention] Although an example and the example of a trial are given to below and this invention is explained to it still more concretely, these do not limit this invention.

[0033]

[Example] a trial -- an example -- one -- diabetes mellitus -- a rat -- it can set -- a retina -- VEGF -- production - control -- and -- a retina -- potential -- an improvement -- an operation -- a compound -- one -- : -- (-- \*\* --) - one - (cyclohexyloxy carbonyloxy) -- ethyl - two - ethoxy - one - [ -- [ -- two -- ' - (1H-tetrazole-5-IRU) -- a biphenyl - four - IRU -- ] -- methyl -- ] - one -- H - the benzimidazole - seven - carboxylate (compound 1) -- Approach: The streptozotocin (STZ) was administered intravenously to the 10-weeks old male (cerebral-apoplexy \*\*\*\*\* system hypertension natural onset: SHRSP) rat by the capacity of 30 mg/kg. The blood sugar level was measured after nine weeks of STZ administration, and the group division was carried out at 3 of a medication pre-group, a solvent administration control group and 3 mg/kg/day of a compound 1, and a p.o. group groups. After four weeks, after measuring the blood sugar level and retina potential, by cutting an abdominal aorta open under ether deep anesthetization, bleeding fatality was carried out and the eyeball was extracted. The compound 1 was administered orally for four weeks once per day as suspension of a methyl cellulose content physiological saline 0.5%. Moreover, 23-weeks old SHRSP was used as a group non-taken a measure. Blood sugar level measurement was performed by the approach shown below. Heparin blood collecting of the blood was carried out from the caudal vein, and plasma was extracted after centrifugal. The amount of glucoses in plasma was measured using the automatic analyzer (7070: Hitachi). Retina potential measurement was performed by the approach shown below. After carrying out dark adaptation of the subject animal for 90 - 120 minutes in a dark room, it anesthetized by ketamine hydrochloride (50 mg/kg, i.m.), and immobilized by KISHIRAJIN (2mg/kg.i.m.), and the limbs and a head were fixed using the fixed string. Mydriasis of the mydriasis agent was applied for it eyewash and carried out to the left eye ball, and it equipped with the contact lens mold electrode using the contact lens cornea wearing adjuvant. The xenon lamp (1.2 joule) was installed in the location of 10cm of front examined the eyes (left eye), and the luminous stimulus was controlled by luminous-stimulus equipment (Nihon Kohden SLS-3100). the retina potential produced by the luminous stimulus (0.5Hz, 16 times) -- a neuro-pack (Nihon Kohden MEB-5100: Low cut 0.5Hz, time coefficient 200 msec) -- magnification -- and averaging was carried out. From the acquired wave, the latent time of oscillatory potential (O1, O2, O3) was measured. VEGF mRNA quantitative measurement in a retina was performed by the approach shown below. RNA was extracted from the extraction eyeball using ISOGEN (NIPPON GENE). Extracted RNA to two sorts of fluorescent probes (VIC: FAM: VEGF, beta-actin) The amount of VEGF mRNA was measured by the used half-quantitative RT-PCR method (ABI PRISM7700: PerkinElmer). The amount of VEGF mRNA was amended in the amount of beta-actinmRNA, and computed the amount of VEGF mRNA of the retina of a Sprague-Dawley rat as 1. Statistical significant difference assay used Dunnett assay.

It is shown in results: [Table 1]. The glucose concentration in plasma shows remarkable hyperglycemia by the administration pre-group, the control group, and the compound 1 administration group, and the difference was not looked at by 3 between groups. the latent time of oscillatory potential -- a medication pre-group and a control group -- the group non-taken a measure -- comparing -- O1, O2, and O3 -- extension of latent time was seen for all. a compound 1 administration group -- O1, O2, and O3 -- compaction of latent time was seen and the significant improvement was accepted for all especially in O1 as compared with the control group. The



amount of VEGF mRNA under retina tissue was increasing notably in the medication pre-group and the control group as compared with normal values (the amount of VEGF mRNA under retina tissue of a Sprague-Dawley rat was set to 1). By the compound 1 administration group, it decreased intentionally and had recovered to normal level.

[Table 1]

糖尿病ラットの血漿グルコース、網膜VEGF mRNAおよび律動様小波潜時に対する

化合物1の作用

	投与前群 (n=5)	対照群 (n=5)	化合物1群 (n=4)	無処置群 (n=5)
血漿グルコース (mg/dl)	526.1±36.9	571±66	525±35	142±10
網膜VEGF mRNA (SDラットを1とした)	1.50±0.39	1.46±0.14	0.99±0.14 **	1.08±0.05
律動様小波潜時 ○1 (ms)	27.06±2.49	25.66±0.87	23.81±0.42 *	23.76±0.80
○2 (ms)	35.32±2.91	34.88±1.64	32.88±1.17	32.13±0.65
○3 (ms)	45.25±3.43	46.04±1.35	43.39±1.86	43.83±1.61

値は平均値±標準偏差で示す。

対照群のそれぞれに相当する値との有意差検定：\* P<0.05 \*\* P<0.01

[0034] Prevention of the simple retinopathy which contains the compound which has the angiotensin II antagonism in this invention, its prodrug, or its salt [the compounds preferably expressed with a formula (I) and those salts permitted pharmacologically] as an active principle, or a pre-growth retinopathy, a therapy, or a progress inhibitor can be manufactured, for example by the following formulas.

実施例1. カプセル剤

- |                  |       |
|------------------|-------|
| (1) 化合物1         | 30mg  |
| (2) ラクトース        | 90mg  |
| (3) 微結晶セルロース     | 70mg  |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 10mg  |
| 1カプセル            | 200mg |

It granulates, after mixing with one half of (1), (2), (3), and (4). The (4) remaining is added to this and the whole is enclosed with a gelatine capsule.

[0035]

実施例2. 錠剤

- |                  |       |
|------------------|-------|
| (1) 化合物1         | 30mg  |
| (2) ラクトース        | 35mg  |
| (3) コーンスターチ      | 150mg |
| (3) 微結晶セルロース     | 30mg  |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 5mg   |
| 1錠               | 250mg |

It granulates, after mixing with one half of 2/3 of (1), (2), (3), and (4), and (5). The (4) remaining and (5) are added to this granulation, and pressurization molding is carried out at a tablet.

[0036]

The example 3. suspension ophthalmic-solutions (1) compound 1 1.0g (2) sodium dihydrogenphosphate 0.2g (3) sodium chloride 0.9g (4) polysorbate 80 0.1g (5) benzalkonium chloride 0.005g (6) disodium edetate 0.01g (7) 1-N sodium hydroxide Optimum dose (8) sterile purified water Whole quantity (2), (3), (4), (5), and (6) are adjusted to about 80ml of 100ml (8) by (7) after the dissolution at pH7. It considers as 100ml of whole quantity by (8), and filters with a 0.2-micrometer membrane filter. This liquid is made to suspend (1) which sterilized beforehand, and suspension ophthalmic solutions are prepared.

[0037]

[Effect of the Invention] The drugs of this invention show the outstanding retina potential (visual function)

improvement and a retina edema (organization failure) improvement operation, and can use them in favor of prevention of a simple retinopathy or a pre-growth retinopathy, a therapy, or progress control.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 ( J P )

(12) 公 開 特 許 公 報 ( A )

(11) 特許出願公開番号

特開2001-10975

( P2001-10975A )

(43) 公開日 平成13年 1 月16日 (2001. 1. 16)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	
31/41		31/41	
31/4178		31/4178	
31/4184		31/4184	
31/4245		31/4245	
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 16 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2000-134243 ( P2000-134243 )	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号
(22) 出願日	平成12年 4 月28日 (2000. 4. 28)	(72) 発明者	中河 静枝 大阪府大阪市住之江区南港中 5 丁目 6 番23 -709号
(31) 優先権主張番号	特願平11-121498	(72) 発明者	潜 康貴 大阪府東大阪市足代 1 丁目21番 4 -508号
(32) 優先日	平成11年 4 月28日 (1999. 4. 28)	(72) 発明者	池田 衡 大阪府東大阪市西岩田 3 丁目 3 番13-712 号
(33) 優先権主張国	日本 ( J P )	(74) 代理人	100114041 弁理士 高橋 秀一 (外 1 名)

(54) 【発明の名称】 単純網膜症・前増殖網膜症の予防・治療・進展抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 有用な単純網膜症あるいは前増殖網膜症の予防、治療または進展抑制剤を提供する。

【解決手段】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物またはその塩を含有してなる単純網膜症あるいは前増殖網膜症の予防、治療または進展抑制剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩を含有してなる単純網膜症あるいは前増殖網膜症の予防、治療または進展抑制剤。

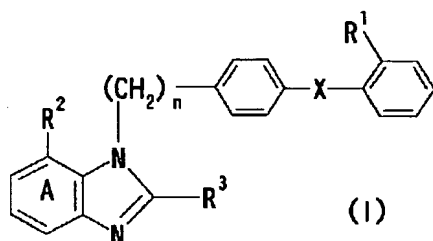
【請求項2】アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が非ペプチド性化合物である請求項1記載の剤。

【請求項3】アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である請求項1記載の剤。

【請求項4】アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である請求項1記載の剤。

【請求項5】アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式(I)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>2</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R<sup>3</sup>はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物である請求項1記載の剤。

【請求項6】アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタンまたはタソサルタンである請求項1記載の剤。

【請求項7】アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項1記載の剤。

【請求項8】アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである請求項1記載の剤。

【請求項9】アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合

物が2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項1記載の剤。

【請求項10】網膜電位または網膜浮腫の改善剤である請求項1記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物またはその塩を有効成分として含有する単純網膜症の予防、治療または進展抑制剤および前増殖網膜症の予防、治療または進展抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】糖尿病網膜症は高血糖による細小血管障害に起因する糖尿病合併症であり、糖尿病罹病期間に依存して糖尿病網膜症を併発する患者が増加し続け、糖尿病罹病期間が20年までには80%以上が網膜症を併発すると言われている。糖尿病網膜症は、単純網膜症、前増殖網膜症、増殖網膜症へと進展する。単純網膜症では血管透過性の亢進、網膜浮腫、基底膜の肥厚、血管内皮細胞の障害、周皮細胞の脱落などがみられる。網膜電位(視機能)が悪化し、血管閉塞が認められると、前増殖網膜症と診断され、最終的には結合組織性増殖膜や新生血管が観察される増殖網膜症となり、場合によっては網膜剥離を引き起こすこととなる。また、自覚症状が無いため目に異常が感じられたときには、手遅れとなっている場合が多く、初期の段階で予防、治療または進展抑制することが極めて重要である。また、成人の失明原因の第一位となっており、快適な社会生活を送るという観点からも、大きな社会問題となっている。現在の糖尿病網膜症に対する治療は、眼底検査で新生血管が観察された場合に行われるレーザーによる光凝固治療あるいは結合組織性増殖膜、網膜剥離が観察されるようなさらに病状が進展した場合に行われる硝子体手術が主である。しかしながら、病変部位によっては光凝固治療や硝子体手術を施行できない場合や、手術が成功しても視力が回復しない場合が少なくなく、糖尿病網膜症の初期より治療可能な治療薬の開発が期待されている。アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物は、高血圧症、心臓病(心肥大、心不全、心筋梗塞など)、脳卒中、腎炎などの循環器系疾患治療剤として知られており(特開平4-364171号など)、その作用機序については、強い血管収縮作用を有するアンギオテンシンIIのアンギオテンシンII受容体への結合を阻害することによるものと考えられている。糖尿病患者が高血圧を併発している頻度は非糖尿病患者に比べて高く、高血圧は網膜症の発症、進展の重要な危険因子の一つとなっている。網膜症を併発している糖尿病患者では、強い血管収縮作用を有するアンギオテンシンIIを産生するアンギオテンシン変換酵素の血中

レベルが非糖尿病患者より高く、糖尿病患者のうちでも、増殖網膜症患者は非増殖網膜症患者に比べ高い傾向が認められている。近年、糖尿病網膜症病態解明の研究が進展し、強力な内皮細胞増殖作用と血管透過性亢進作用を有する血管内皮増殖因子(VEGF)が、その生理学的作用と増殖網膜症患者における硝子体中VEGFレベルの上昇、動物モデルにおける網膜でのVEGF発現亢進がみられることから、糖尿病網膜症の末期症状である増殖網膜症を惹起させると考えられている。さらに、VEGFは強力な血管透過性亢進作用を合わせ持ち、単純網膜症あるいは前増殖網膜症でみられる網膜浮腫の原因とも考えられている。網膜では独自のレニン-アンギオテンシン系の存在が報告され、アンギオテンシンIIが網膜組織におけるVEGFの産生を亢進していることが明らかになっている。これらのことから、糖尿病網膜症へのレニン-アンギオテンシン系の関与が示唆される。

#### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、単純網膜症あるいは前増殖網膜症の予防、治療または進展抑制剤に有用である薬剤を提供する。

#### 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記したような事情に鑑み、単純網膜症あるいは前増殖網膜症を予防、治療または進展抑制する薬剤について鋭意研究した結果、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物、殊に特定の構造式で示されるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が、網膜電位(視機能)改善および網膜浮腫(組織障害)改善に極めて有効であること、ならびに単純網膜症あるいは前増殖網膜症の予防、治療または進展抑制剤に極めて有効であることを見出し、これらの知見に基づいて更に研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

#### 【0005】すなわち本発明は、

(1) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物(アンギオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物)もしくはそのプロドラッグまたはその塩を含有する単純網膜症あるいは前増殖網膜症の予防、治療または進展抑制剤;

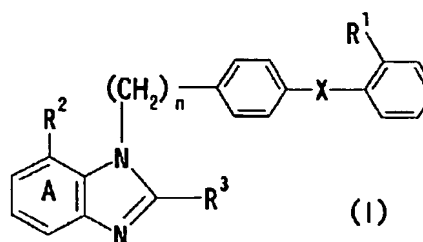
(2) 前記(1)アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が非ペプチド性化合物である前記(1)記載の剤;

(3) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が分子内に酸素原子を有する化合物である前記(1)記載の剤;

(4) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がエーテル結合またはカルボニル基を有する化合物である前記(1)記載の剤;

(5) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が式(I)

#### 【化2】



(式中、R<sup>1</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>2</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R<sup>3</sup>はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物である前記(1)記載の剤;

(6) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタンまたはタソサルタンである前記(1)記載の剤;

(7) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である前記(1)記載の剤;

(8) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである前記(1)記載の剤;

(9) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である前記(1)記載の剤;

(10) 網膜電位または網膜浮腫の改善剤である前記(1)記載の剤;などに関する。

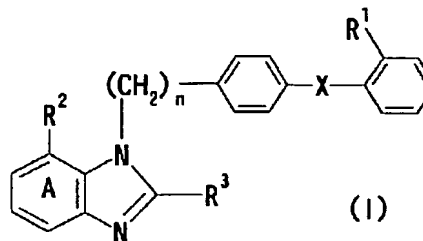
【0006】本発明におけるアンギオテンシンII拮抗作用とは、細胞膜上のアンギオテンシンII受容体へのアンギオテンシンIIの結合を競合的、または非競合的に阻害し、アンギオテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用や血管平滑筋増殖作用を減弱し、高血圧の症状を緩和させる作用のことを言う。本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物はペプチド性でも非ペプチド性でもよいが、作用時間が長い利点がある、非ペプチド性の拮抗作用を有する化合物が好ましい。アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、分子内に酸素原子を有する化合物が好ましく、なかでもエ

ーテル結合またはカルボニル基(該カルボニル基は、共鳴して水酸基を形成していてもよい)を有する化合物であることが好ましく、エーテル結合を有する化合物またはケトン誘導体がさらに好ましく、とりわけエーテル誘導体が好ましい。非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては特に限定されないが、イミダゾール誘導体の特開昭56-71073号公報、特開昭56-71074号公報、特開昭57-98270号公報、特開昭58-157768号公報、USP4, 355, 040およびUSP4, 340, 598等の開示され、またEP-253310、EP-291969、EP-324377、EP-403158、WO-9100277、特開昭63-23868号公報および特開平1-117876号公報等には改良されたイミダゾール誘導体が開示され、また、USP5, 183, 899、EP-323841、EP-409332および特開平1-287071号公報等にはピロール、ピラゾールおよびトリアゾール誘導体が開示され、また、USP4, 880, 804、EP-0392317、EP-0399732、EP-0400835、EP-425921、EP-459136および特開平3-63264号公報等にはベンズイミダゾール誘導体が開示され、EP-399731等にはアザインデン誘導体が開示され、EP-407342等にはピリミドン誘導体が開示され、EP-411766等にはキナゾリン誘導体が開示され、EP-430300等にはキサントシン誘導体が開示され、EP-434038等には縮合イミダゾール誘導体が開示され、EP-442473等にはピリミジンジオン誘導体が開示され、EP-443568等にはチエノピリドン誘導体が開示され、さらに、EP-445811、EP-483683、EP-518033、EP-520423、EP-588299、EP-603712等には複素環化合物が開示されている。また、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry、39巻、3号、625-656頁、1996年) には、これらのうちの代表的な化合物が記載されている。非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、上述した公知文献に記載の化合物の他、アンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物であれば、何れを用いてもよいが、なかでも、ロサルタン (Losartan (DuP753))、エプロサルタン (Eprosartan (SK&F108566))、カンデ

サルタン シレキセチル (Candesartan cilexetil (TCV-116))、バルサルタン (Valsartan (CGP-48933))、テルミサルタン (Telmisartan (BIBR277))、イルベサルタン (Irbesartan (SR47436))、タソサルタン (Tasosartan (ANA-756)) およびこれらの代謝活性物質 (カンデサルタンなど) 等が好ましく用いられる。

【0007】また、アンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物としては、例えば、式 (I)

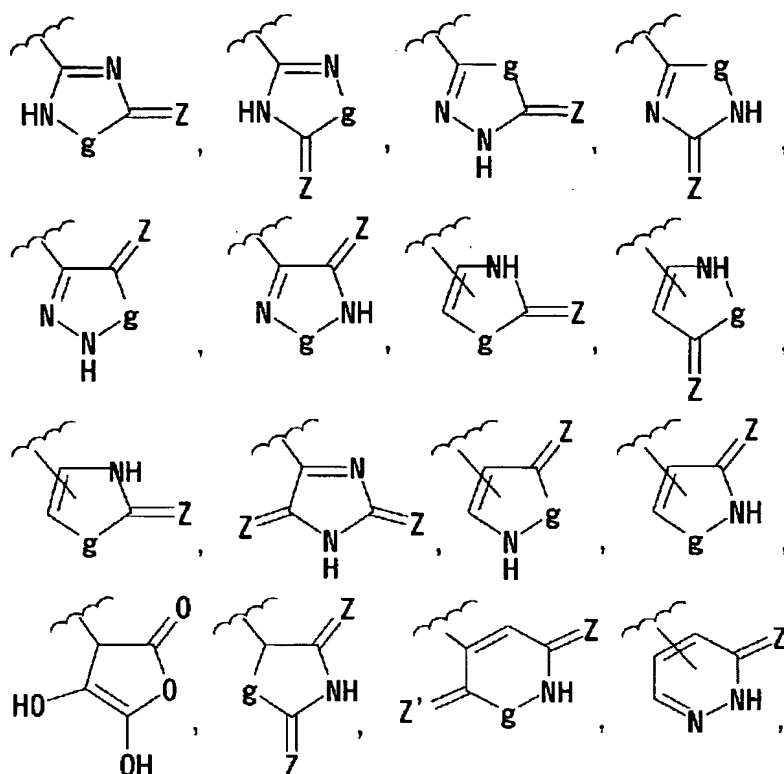
【化3】



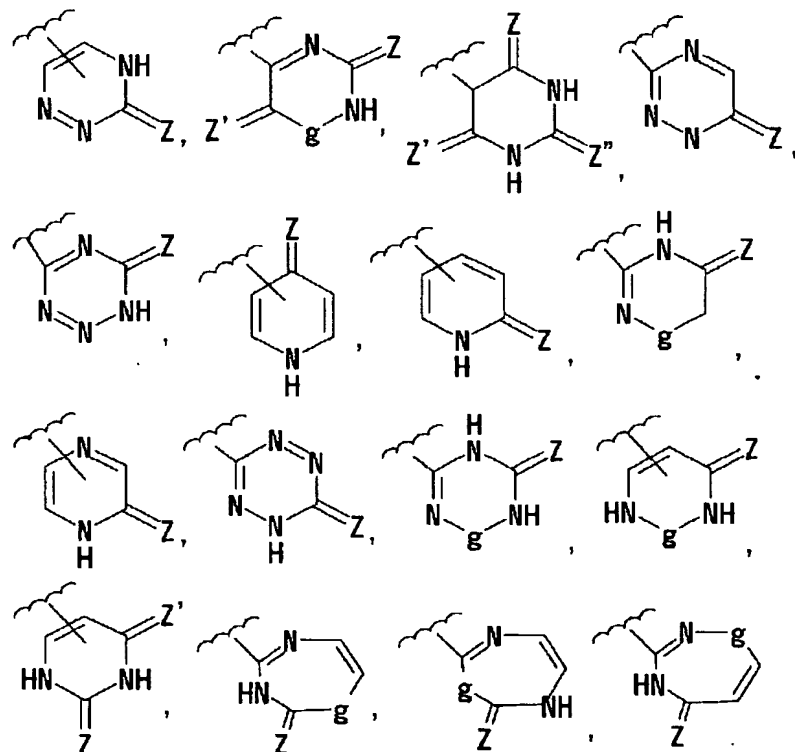
(式中、 $R^1$ は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 $X$ はフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、 $n$ は1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $R^2$ は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 $R^3$ はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基(好ましくは、置換基を有していてもよく、酸素原子を介して結合する炭化水素残基)を示す)で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩などが好ましく用いられる。上記式 (I) 中、 $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基(プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基)としては、例えば、(1)カルボキシル基、(2)テトラゾリル基、(3)トリフルオロメタンスルホン酸アミド基(— $\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ )、(4)リン酸基、(5)スルホン酸基、(6)N、S、Oのうちの1個または2個以上を含む5〜7員(好ましくは5〜6員)の単環状の置換されていてもよい複素環残基などが挙げられる。

【0008】上記した「N、S、Oのうちの1個または2個以上を含む5〜7員(好ましくは5〜6員)の単環状の置換されていてもよい複素環残基」としては、例えば、

【化4】



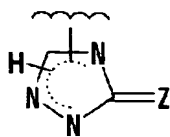
【化5】



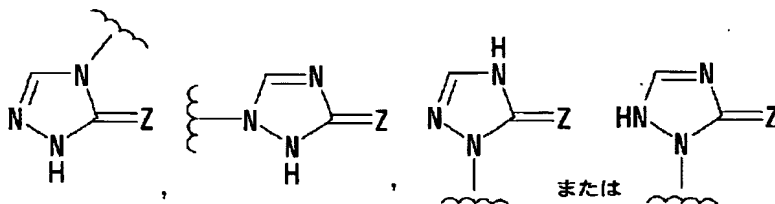
などが挙げられ、また、 $R^1$ で表される複素環残基と該複素環残基が結合するフェニル基との結合は、上記式中  $g$  が  $-NH-$  などを示す場合、上記に示すような炭素-

炭素結合だけでなく、複数個存在する窒素原子の1つを介して結合していてもよい。例えば、 $R^1$ が

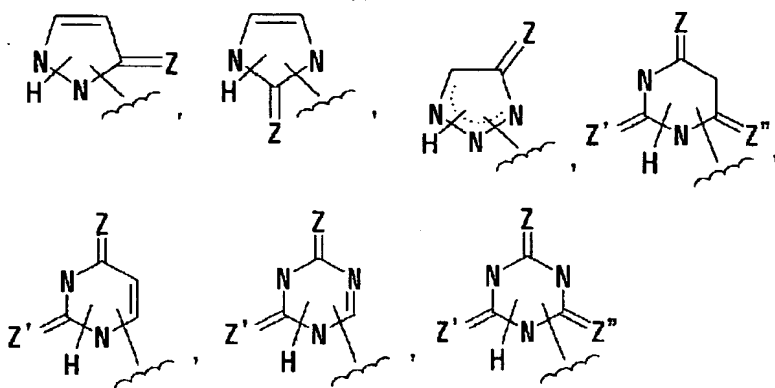
【化6】



で示される場合、具体的にはそれぞれ



などを示す。窒素原子を介して結合する他の例としては、

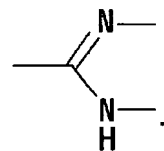


などが挙げられる。

上記式中、gは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}(\text{O})_m-$ を示し、 $>=\text{Z}$ 、 $>=\text{Z}'$  および  $>=\text{Z}''$  はそれぞれカルボニル基、チオカルボニル基または酸化されていてもよい硫黄原子（例、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ など）（好ましくはカルボニルまたはチオカルボニル基、さらに好ましくはカルボニル基）を示し、mは0、1または2の整数を示す。

【0009】 $\text{R}^1$ で表される複素環残基としては、例えば、オキサジアゾロン環、オキサジアゾロチオン環またはチアジアゾロン環のようなプロトンドナーとしての $-\text{NH}-$ や $-\text{OH}$ 基とプロトンアクセプターとしてのカルボニル基、チオカルボニル基またはスルフィニル基などを同時に有する基などが好ましい。また、 $\text{R}^1$ で表される複素環残基は、環状の置換基が結合して縮合環を形成していてもよいが、 $\text{R}^1$ で表される複素環残基としては、5ないし6員環さらに5員環残基が好ましい。 $\text{R}^1$ で表される複素環残基としては、式

【化7】

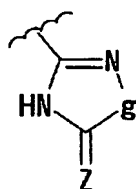


〔式中、iは $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を示し、jは $>=\text{O}$ 、 $>=\text{S}$ または $>=\text{S}(\text{O})_m$ を示し、mは前記と同意義を示す〕で表される基（なかでも、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-5-チオオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、とりわけ、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）が好ましい。

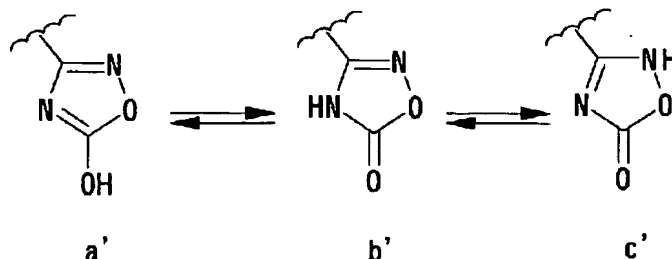
【0010】また、上記複素環残基（ $\text{R}^1$ ）は下記に示すように互変異性体が存在する。例えば、

【化8】

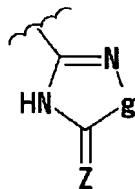




において、 $Z=O$ ,  $g=O$ の時



のような $a'$ ,  $b'$  および $c'$  の3つの互変異性体が存在するが式【化9】



で示される複素環残基は上記の $a'$ ,  $b'$  および $c'$  のすべてを含むものである。

【0011】 $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基は、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル基またはアシル基(例、低級( $C_{2-5}$ )アルカノイル、ベンゾイルなど)などで保護されていてもよい。置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル基としては、例えば、(1)ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニル基1ないし3個で置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル基(例、メチル、トリフェニルメチル、 $p$ -メトキシベンジル、 $p$ -ニトロベンジルなど)、(2)低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ-低級( $C_{1-4}$ )アルキル基(例、メトキシメチル、エトキシメチルなど)、(3)式-CH( $R^4$ )-OCOR<sup>5</sup>〔式中、 $R^4$ は(a)水素、(b)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(c)炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または(d)炭素数3-8のシクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)を示し、 $R^5$ は(a)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、

イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(b)炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c)炭素数3-8のシクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数1-3の低級アルキル基(例、ベンジル、 $p$ -クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど)、(d)炭素数3-8のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニル基(例、シナミル等のビニル、プロベニル、アリル、イソプロベニルなどのアルケニル部を持つものなど)、(e)置換されていてもよいアリール基(例、フェニル、 $p$ -トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)、(f)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $t$ -ブトキシ、 $n$ -ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど)、(g)炭素数2-8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基(例、アリロキシ、イソブテニロキシなど)、(h)炭素数3-8のシクロアルキルオキシ基(例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、(i)炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいア

リール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 1-3 の低級アルコキシ基 (例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、(j) 炭素数 3-8 のシクロアルキル (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 2-3 の低級アルケニロキシ基 (例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど) または (k) 置換されていてもよいアリールオキシ基 (例、フェノキシ、*p*-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基など) を示す] で表される基などが挙げられる。また、 $R^1$  としての陰イオンを形成しうる基は、上記した置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基またはアシル基 (例、低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル、ベンゾイルなど) などの保護基以外に、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基 (前記した  $R^1$  としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基」と同様なものが挙げられる)、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ、1ないし2 個の低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルで置換されていてもよいアミノなどの置換基を有していてもよい。

【0012】前記式中、 $R^1$  としての陰イオンを形成しうる基 (プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基) に変じうる基は、生物学的すなわち生理的条件下 (例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など) で陰イオンを形成しうる基に変じうる基 (いわゆるプロドラッグ) であってもよく、また、シアノ、*N*-ヒドロキシカルバムイミドイル基 ( $-C(=N-OH)-NH_2$ )、あるいは置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基またはアシル基でそれぞれ保護された (1) カルボキシル基、(2) テトラゾリル基、(3) トリフルオロメタンスルホン酸アミド基 ( $-NH-SO_2CF_3$ )、(4) リン酸基、(5) スルホン酸基、(6) *N*、*S*、*O* のうちの 1 個または 2 個以上を含む 5-7 員 (好ましくは 5-6 員) の単環状の置換されていてもよい複素環残基のように、化学的な反応により、 $R^1$  で表される陰イオンを形成しうる基に変じうる基 (いわゆる合成中間体) であってもよい。

【0013】 $R^1$  としては、置換されていてもよい低級

( $C_{1-4}$ ) アルキル (例、メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、*p*-メトキシベンジル、*p*-ニトロベンジルなど) もしくはアシル基 (例、低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル、ベンゾイルなど) で保護されていてもよいカルボキシル、テトラゾリルあるいは 2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル (好ましくは、テトラゾリル) またはシアノ、*N*-ヒドロキシカルバムイミドイル (好ましくはシアノ) が好ましく、とりわけシアノが好ましく用いられる。

【0014】前記式中、 $X$  は隣接するフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖 2 以下のスペーサーを介して結合していること (好ましくは直接結合) を示し、原子鎖 2 以下のスペーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が 1 または 2 である 2 価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。具体的には直鎖部分を構成する原子数が 1 または 2 である低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキレン、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$  などが挙げられる。前記式中、*n* は 1 または 2 (好ましくは 1) の整数を示す。

【0015】前記式中、環 *A* は置換基  $R^2$  以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、該置換基としては、例えば、(1) ハロゲン (例、*F*、*Cl*、*Br* など)、(2) シアノ、(3) ニトロ、(4) 置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、(5) 低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ、(6) 置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、*N*-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ (例、メチルアミノなど)、*N*、*N*-ジ低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ (例、ジメチルアミノなど)、*N*-アリールアミノ (例、フェニルアミノなど)、脂環式アミノ (例、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、*N*-フェニルピペラジノなど) など)、(7) 式  $-CO-D'$

[式中、 $D'$  は水酸基またはアルキル部分が水酸基、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ、低級 ( $C_{2-6}$ ) アルカノイルオキシ (例、アセトキシ、ピバロイルオキシなど)、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど) あるいは低級 ( $C_{3-6}$ ) シクロアルコキシカルボニルオキシ (例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど) で置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシを示す] で表わされる基、または (8) 置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (前記した  $R^1$  としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基」と同様なものが挙げられる) もしくはアシル (例、低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル、ベンゾイルなど) で保護されていてもよいテトラゾリル、トリフルオロメタンスルホン酸アミド基、リン酸基あるいはスルホン酸基などが挙げられる。これらの置換基は、ベンゼン環上の置換可能な位置に 1

～2個同時に置換されていてもよいが、置換基 $R^2$ 以外に環Aがさらに有する置換基としては、置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル(例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキルなど)、ハロゲンなどが好ましく、置換基 $R^2$ 以外に環Aが置換基を有さないことがより好ましい。

【0016】前記式中、 $R^2$ としての陰イオンを形成しうる基(プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基)としては、例えば、(1)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(2)テトラゾリル基、(3)トリフルオロメタンスルホン酸アミド基( $-NH-SO_2-CF_3$ )、(4)リン酸基、(5)スルホン酸基などが挙げられ、これらの基は置換されていてもよい低級アルキル基(前記した $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル基」と同様なものが挙げられる)もしくはアシル基(例、低級( $C_{2-5}$ )アルカノイル、ベンゾイルなど)で保護されていてもよく、生物学的すなわち生理的条件下(例えば、生体内酵素など)による酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応などで、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに変わる基であればいずれでもよい。

【0017】 $R^2$ としてのエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシルとしては、例えば式- $CO-D$ 〔式中、Dは(1)水酸基、(2)置換されていてもよいアミノ(例えば、アミノ、N-低級( $C_{1-4}$ )アルキルアミノ、N、N-ジ低級( $C_{1-4}$ )アルキルアミノなど)または(3)置換されていてもよいアルコキシ(例、(i)アルキル部分が水酸基、置換されていてもよいアミノ(例、アミノ、N-低級( $C_{1-4}$ )アルキルアミノ、N、N-ジ低級( $C_{1-4}$ )アルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノなど)、ハロゲン、低級( $C_{1-6}$ )アルコキシ、低級( $C_{1-6}$ )アルキルチオ、低級( $C_{3-8}$ )シクロアルコキシあるいは置換されていてもよいジオキソレニル(例、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルなど)で置換されていてもよい低級( $C_{1-6}$ )アルコキシ基、または(ii)式- $O-CH(R^6)-OCOR^7$ 〔式中、 $R^6$ は(a)水素、(b)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(c)炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または(d)炭素数3-8のシクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)を示し、 $R^7$ は(a)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペン

チルなど)、(b)炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c)炭素数3-8のシクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数1-3の低級アルキル基(例、ベンジル、p-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど)、(d)炭素数3-8のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニル基(例、シンナミル等のビニル、プロベニル、アリル、イソプロベニルなどのアルケニル部を持つものなど)、(e)置換されていてもよいアリール基(例、フェニル、p-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)、(f)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど)、(g)炭素数2-8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基(例、アリロキシ、イソブテニロキシなど)、(h)炭素数3-8のシクロアルキルオキシ基(例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、(i)炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数1-3の低級アルコキシ基(例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、(j)炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニロキシ基(例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロベニロキシ、アリロキシ、イソプロベニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど)または(k)置換されていてもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級

( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基などを示す] で表される基などを示す] で表される基などが挙げられる。

【0018】 $R^2$ としては、エステル化されていてもよいカルボキシルが好ましく、その具体例としては、例えば、 $-COOH$ 及びその塩、 $-COOMe$ 、 $-COOE$ t、 $-COOtBu$ 、 $-COOPr$ 、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメトキシカルボニル、プロピオニロキシメトキシカルボニル、 $n$ -ブチロキシメトキシカルボニル、イソブチロキシメトキシカルボニル、1-(エトキシカルボニロキシ)エトキシカルボニル、1-(アセトキシ)エトキシカルボニル、1-(イソブチロキシ)エトキシカルボニル、シクロヘキシルカルボニルオキシメトキシカルボニル、ベンゾイルオキシメトキシカルボニル、シンナミロキシカルボニル、シクロペンチルカルボニロキシメトキシカルボニルなどが挙げられ、生物学的すなわち生理的条件下(例えば、生体内酵素による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオン(例、 $COO^-$ 、その誘導体など)を形成しうる基またはそれに变じうる基であればいずれであってもよく、カルボキシル基、またはそのプロドラッグ体であってもよい。

【0019】上記 $R^2$ としては、式 $-CO-D$ 〔式中、 $D$ は(1)水酸基または(2)アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級( $C_{2-6}$ )アルカノイルオキシ(例、アセトキシ、ピバロイルオキシなど)、低級( $C_{3-8}$ )シクロアルカノイルオキシ、低級( $C_{1-6}$ )アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級( $C_{3-8}$ )シクロアルコキシカルボニロキシ(例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシまたは低級( $C_{3-8}$ )シクロアルコキシで置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルコキシを示す]で表わされる基が好ましく、なかでも低級( $C_{1-4}$ )アルキル(好ましくは、メチルまたはエチル)でエステル化されたカルボキシルが好ましい。

【0020】前記式中、 $R^3$ で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、例えば、(1)アルキル基、(2)アルケニル基、(3)アルキニル基、(4)シクロアルキル基、(5)アリール基、(6)アラルキル基などが挙げられるが、なかでもアルキル基、アルケニル基およびシクロアルキル基が好ましい。前記(1)のアルキル基としては、炭素数1~8程度の低級アルキル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、

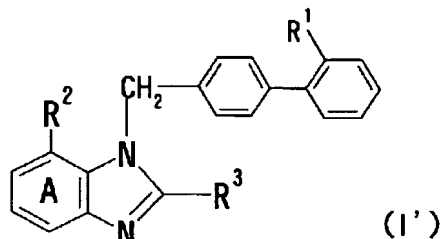
ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、*i*-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがあげられる。前記(2)のアルケニル基としては、炭素数2~8程度の低級アルケニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばビニル、プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、2-オクテニルなどがあげられる。前記(3)のアルキニル基としては、炭素数2~8程度の低級アルキニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-オクチニルなどがあげられる。前記(4)のシクロアルキル基としては、炭素数3~6程度の低級シクロアルキルがあげられ、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。上記したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は水酸基、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、 $N$ -低級( $C_{1-4}$ )アルキルアミノ、 $N,N$ -ジ低級( $C_{1-4}$ )アルキルアミノなど)、ハロゲン、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ基、低級( $C_{1-4}$ )アルキルチオ基などで置換されていてもよい。前記(5)のアラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチルなどのフェニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキルなどがあげられ、前記(6)のアリール基としては、例えばフェニルなどがあげられる。

【0021】上記したアラルキル基またはアリール基は、そのベンゼン環上の任意の位置に、例えばハロゲン(例、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ など)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、 $N$ -低級( $C_{1-4}$ )アルキルアミノ、 $N,N$ -ジ低級( $C_{1-4}$ )アルキルアミノなど)、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ(例、メトキシ、エトキシなど)、低級( $C_{1-4}$ )アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオなど)、低級( $C_{1-4}$ )アルキル(例、メチル、エチルなど)などを有していてもよい。上記したなかでも、 $R^3$ で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基(例、水酸基、アミノ基、ハロゲンまたは低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ基で置換されていてもよい低級( $C_{1-5}$ )アルキルまたは低級( $C_{2-5}$ )アルケニル基など)が好ましく、とりわけ、低級( $C_{1-5}$ )アルキル(より好ましくは、エチル)が好ましい。 $R^3$ で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「ヘテロ原子」としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 〔 $m$ は0ないし2の整数を示す〕、 $-NR'-$ 〔 $R'$ は水素原子または低級( $C_{1-4}$ )アルキルを示す〕などが挙げられ、なかでも $-O-$ が好ましく用いられる。上記したなかでも、 $R^3$ としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 〔 $m$ は0ないし2の整数を示す〕または $-NR'-$ 〔 $R'$ は水素原子または低級( $C_{1-4}$ )アルキルを示す〕を介し

て結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級 ( $C_{1-5}$ ) アルキルまたは低級 ( $C_{2-5}$ ) アルケニル基などが好ましく、とりわけ、低級 ( $C_{1-5}$ ) アルキルまたは低級 ( $C_{1-5}$ ) アルコキシ (より好ましくは、エトキシ) が好ましい。

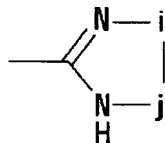
【0022】式 (I) で表されるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物のなかでも、式 (I')

【化10】



(式中、 $R^1$ は(1)カルボキシル基、(2)テトラゾリル基または(3)式

【化11】



〔式中、 $i$ は $-O-$ または $-S-$ を示し、 $j$ は $=O$ 、 $=S$ または $=S(O)_m$ を示し、 $m$ は前記と同意義を示す〕で表される基を示し、環Aは置換基 $R^2$ 以外に置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルなど) またはハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環 (好ましくは、置換基 $R^2$ 以外に置換基を有さないベンゼン環) を示し、 $R^2$ は式 $-CO-D$ 〔式中、 $D$ は(1)水酸基または(2)アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級

( $C_{2-6}$ ) アルカノイルオキシ (例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級 ( $C_{3-8}$ ) シクロアルカノイルオキシ、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級 ( $C_{3-8}$ ) シクロアルコキシカルボニルオキシ (例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシまたは低級 ( $C_{3-8}$ ) シクロアルコキシで置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシを示す〕で表わされる基を示し、 $R^3$ は $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 〔 $m$ は0ないし2の整数を示す〕または $-NR'-$ 〔 $R'$ は水素原子または低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルを示す〕を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級 ( $C_{1-5}$ ) アルキルまたは低級 ( $C_{2-5}$ ) ア

ルケニル基 (好ましくは、低級 ( $C_{1-5}$ ) アルキルまたは低級 ( $C_{1-5}$ ) アルコキシ; より好ましくは、エトキシ) を示す。〕で表されるベンズイミダゾール-7-カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩などが好ましく、とりわけ、2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸〔Candesartan〕、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート〔Candesartan cilexetil〕、ピバロイルオキシメチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オクソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩などが好ましい。上記したベンズイミダゾール誘導体は、例えば、EP-425921、EP-459136、EP-553879、EP-578125、EP-520423、EP-668272などに記載の公知の方法又はそれに準じた方法などにより合成することが可能である。また、Candesartan cilexetil を用いる場合には、EP-459136に記載された安定なC型結晶を用いるのがよい。

【0023】本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物またはそのプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基 (例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等) や有機塩基 (例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、 $N, N'$ -ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等) などとの塩が挙げられる。アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸 (例、塩酸、硝酸、硫酸、燐酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 $p$ -トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物〔以下、AII拮抗化合物と称することがある。〕のプロドラッグは、生体内における生

理条件下で酵素や胃酸等による反応によりAII拮抗化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてAII拮抗化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてAII拮抗化合物に変化する化合物をいう。AII拮抗化合物のプロドラッグとしては、AII拮抗化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、AII拮抗化合物のアミノ基がエココサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ヒバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；AII拮抗化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、AII拮抗化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ヒバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；AII拮抗化合物のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例、AII拮抗化合物)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ヒバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってAII拮抗化合物から製造することができる。また、AII拮抗化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下でAII拮抗化合物に変化するものであってもよい。また、AII拮抗化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

【0024】アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩〔好ましくは、式(I)で表される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩〕は、毒性も低く、そのまま、あるいは薬学的に許容される担体と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、サルなど)に対して、単純網膜症あるいは前増殖網膜症の予防、治療または進展抑制剤として用いることができる。ここにおいて、薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用

いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ -化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば $\alpha$ -化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

【0025】防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソ

ルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、 $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

【0026】医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、硝子体内注射剤、眼球内ないし網膜上への注射剤など）、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット（例、網膜状に留置するためのペレット剤など）、点滴剤、眼局所投与剤（例、点眼剤、眼軟膏など）等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

【0027】例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 $\alpha$ 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファ

ルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

【0028】腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットLD-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

【0029】注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。眼局所投与剤としては、点眼剤、眼軟膏などが好ましく、点眼剤としては、水性、非水性の何れでもよく、溶液であっても懸濁液であってもよい。また、眼軟膏やゲル剤および徐放性ポリマーに分散あるいは吸着させた形態でも用いることができる。水性点眼剤には、通常点眼液に用いられる等張化剤、緩衝剤、pH調整剤、保存剤、キレート剤等の各種添加剤を適宜含有させてもよい。等張化剤としては、例えば塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、グリセリン等が挙げられ、緩衝剤としては、例えばリン酸塩、ホウ酸、酢酸塩、クエン酸塩等が挙げられ、pH調

整剤としては、例えば塩酸、酢酸、水酸化ナトリウム等が挙げられ、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、塩化ベンザルコニウム、クロロヘキシジン、ベンジルアルコール、ソルビン酸またはその塩、チメロサル、クロロブタノール等が挙げられ、キレート剤としては、例えばエデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウム等が挙げられる。また、水性点眼剤には、増粘剤または／および沈殿防止剤などを配合してもよく、増粘剤または／および沈殿防止剤としては、例えばメチルセルロース、カルメロースまたはその塩、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。さらに、水性点眼剤には、界面活性剤（例、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80等）などを配合してもよい。水性懸濁点眼剤とするときには、上記の高分子増粘剤、界面活性剤等を適宜選択して用いることができる。非水性点眼剤とするときの溶剤としては、例えば、ヒマシ油、ゴマ油、ダイズ油、オリーブ油等の植物油の他、流動パラフィン、プロピレングリコール、 $\beta$ -オクチルドデカノール等を適宜選択して用いることができる。非水性懸濁点眼剤とするときの溶剤としては、例えば、モノステアリン酸アルミニウム等の揺変膠質等を適宜選択して用いることができる。上述の点眼剤のpHは点眼に通常使用されるpHの範囲内であればよく、通常4.0～9.0、好ましくは5.0～8.0の範囲に調整するのがよい。眼軟膏として調製するときの軟膏基剤としては、例えばワセリン、プラスチベース、流動パラフィン等を適宜選択して用いることができる。点眼剤のゲル剤として調製するときの基剤としては、例えば、カルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、エチレン無水マレイン酸ポリマー等を適宜選択して用いることができる。

【0030】アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩〔好ましくは、式(I)で表される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩〕は、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、サルなど）に対して、単純網膜症あるいは前増殖網膜症の予防、治療または進展抑制剤として用いることができる。アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩〔好ましくは、式(I)で表される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩〕は、優れた網膜電位（視機能）改善効果および網膜浮腫（組織障害）改善効果に基づいて、新生血管が観察されない初期の段階から、血管障害性網膜症、動脈硬化性網膜症、高血圧性網膜症、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、腎性網膜症、網膜静脈閉塞症、加齢黄斑変性症などの網膜症を

予防、治療または進展抑制するのに有用であり、単純網膜症あるいは前増殖網膜症の予防、治療または進展抑制剤として有効である。また、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩〔好ましくは、式(I)で表される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩〕は、降圧剤（カルシウム拮抗薬、利尿薬、ベータ遮断薬、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬など）、血糖低下剤（インシュリン、インシュリン分泌促進薬、インシュリン感受性改善薬、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬など）、各種増殖因子阻害薬、血流改善薬（ビタミンE、プロスタグランジン、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ（アンツエーラン）；ジピリダモール（ペルサンチン）、チクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、GPIIb/IIIa拮抗薬（レオプロ）など〕、血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）、血液凝固因子Xa阻害薬ならびに凝固線溶系のバランスは正機能を有する薬剤など〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼなど〕など）などと併用してもよい。これらの薬剤と本発明の製剤とを組み合わせる場合、各薬物を一つの製剤に配合してもよいが、上記の薬剤を薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、本発明の製剤と別々にあるいは同時に投与することができる。薬物を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。

【0031】アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩〔好ましくは、式(I)で表される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩〕の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば哺乳動物、特に成人（体重50kg）に経口投与する場合、有効成分であるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩〔好ましくは、式(I)で表される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩〕を通常1回量として約0.001～500mg、好ましくは1～50mgであり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。点眼剤として使用する場合、通常0.001～10w/v%程度、好ましくは0.01～5w/v%程度、さらに好ましくは0.1～2w/v%程度とし、例えば、成人の患者では、1回量1ないし数滴、好ましくは1ないし2滴（1滴量は約50 $\mu$ lである）を、1日3～6回程度、好ましくは4～5回程度投与するのが望ましい。また、眼軟膏とする場合は、通常0.001～10w/w%程度、好ましくは0.01～5w/w%程度、さらに好ましくは0.1～2w/w%程度とし、1回量0.1ないし0.2g程



度を、1日1～4回、結膜嚢に点入するのが望ましい。

#### 【0032】

【発明の実態の形態】以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

#### 【0033】

##### 【実施例】試験例1

糖尿病ラットにおける網膜VEGF産生抑制ならびに網膜電位改善作用

化合物1：(±)-1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル-2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート(化合物1)

方法：10週齢雄性(脳卒中易発症系高血圧自然発症：SHRSP)ラットにストレプトゾトシン(STZ)を30mg/kgの容量で静脈内投与した。STZ投与9週間後に血糖値を測定し、投薬前群、溶媒投与対照群および化合物1の3 mg/kg/day, p.o. 群の3群に群分けした。4週間後に、血糖値および網膜電位を測定後、エーテル深麻酔下に腹部大動脈を切開することにより放血致死させ、眼球を摘出した。化合物1は0.5%メチルセルロース含有生理食塩水の懸濁液として1日1回、4週間経口投与した。また、無処置群として23週齢SHRSPを用いた。血糖値測定は以下に示す方法で行った。血液を尾静脈よりヘパリン採血し、遠心後、血漿を採取した。自動分析装置(7070：日立製作所)を用いて血漿中グルコース量を測定した。網膜電位測定は以下に示す方法で行った。被験動物を90～120分間、暗室で暗順応させた後、塩酸ケタミン(50 mg/kg, i.m.)で麻酔し、キシラジン(2mg/kg, i.m.)で不動化

し、四肢および頭部を固定紐を用いて固定した。左眼球に散瞳剤を点眼し散瞳させ、コンタクトレンズ型電極をコンタクトレンズ角膜装着補助剤を用いて装着した。キセノンランプ(1.2 joule)を被検眼(左眼)前方10cmの位置に設置し、光刺激装置(日本光電 SLS-3100)で光刺激を制御した。光刺激(0.5Hz、16回)によって生じた網膜電位はニューロパック(日本光電 MEB-5100: Low cut 0.5Hz、掃引時間200 msec)で増幅および加算平均した。得られた波形から、律動様小波(O1、O2、O3)の潜時を計測した。網膜中のVEGF mRNA定量的測定は以下に示す方法で行った。摘出眼球からISOGEN(ニッポンジーン)を用いて、RNAを抽出した。抽出されたRNAから2種の蛍光プローブ(FAM: VEGF, VIC:  $\beta$ -actin)を用いた半定量的RT-PCR法(ABI PRISM7700: パーキンエルマー)でVEGF mRNA量を測定した。VEGF mRNA量は $\beta$ -actin mRNA量で補正し、SDラットの網膜のVEGF mRNA量を1として算出した。統計学的有意差検定はDunnett検定を用いた。

成績：〔表1〕に示す。血漿中glucose濃度は、投与前群、対照群および化合物1投与群で顕著な高血糖を示しており、3群間に差は見られなかった。律動様小波の潜時は、投薬前群および対照群は無処置群に比べO1、O2、O3いずれも潜時の延長がみられた。化合物1投与群ではO1、O2、O3いずれも潜時の短縮がみられ、特にO1において対照群と比較し有意な改善が認められた。網膜組織中のVEGF mRNA量は、投薬前群および対照群では正常値(SDラットの網膜組織中のVEGF mRNA量を1とした)と比較し顕著に増加していた。化合物1投与群では有意に減少し、正常レベルまで回復していた。

【表1】

糖尿病ラットの血漿グルコース、網膜VEGF mRNAおよび律動様小波潜時に対する  
化合物1の作用

	投与前群 (n=5)	対照群 (n=5)	化合物1群 (n=4)	無処置群 (n=5)
血漿グルコース (mg/dl)	526.1±36.9	571±66	525±35	142±10
網膜VEGF mRNA (SDラットを1とした)	1.50±0.39	1.46±0.14	0.99±0.14**	1.08±0.05
律動様小波潜時				
O1 (ms)	27.06±2.49	25.66±0.87	23.81±0.42*	23.76±0.80
O2 (ms)	35.32±2.91	34.88±1.64	32.88±1.17	32.13±0.65
O3 (ms)	45.25±3.43	46.04±1.35	43.39±1.86	43.83±1.61

値は平均値±標準偏差で示す。

対照群のそれぞれに相当する値との有意差検定：\* P<0.05 \*\* P<0.01

【0034】本発明におけるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩〔好ましくは、式(I)で表される化合物およびそれ

らの薬学的に許容される塩〕を有効成分として含有する単純網膜症あるいは前増殖網膜症の予防、治療または進展抑制剤は、例えば次のような処方によって製造するこ

とができる。

#### 実施例1. カプセル剤

(1) 化合物1	30mg
(2) ラクトース	90mg
(3) 微結晶セルロース	70mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10mg
1カプセル	200mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

【0035】

#### 実施例2. 錠剤

(1) 化合物1	30mg
(2) ラクトース	35mg
(3) コーンスターチ	150mg
(3) 微結晶セルロース	30mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5mg
1錠	250mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0036】

#### 実施例3. 懸濁点眼剤

(1) 化合物1	1.0g
(2) リン酸二水素ナトリウム	0.2g
(3) 塩化ナトリウム	0.9g
(4) ポリソルベート80	0.1g
(5) 塩化ベンザルコニウム	0.005g
(6) エデト酸ナトリウム	0.01g
(7) 1N水酸化ナトリウム	適量
(8) 滅菌精製水	全量 100ml

(8)の約80mlに(2)、(3)、(4)、(5)および(6)を溶解後、(7)でpH7に調整する。

(8)で全量100mlとし、0.2μmのメンブランフィルターでろ過する。この液に予め滅菌した(1)を懸濁させ、懸濁点眼剤を調製する。

【0037】

【発明の効果】本発明の薬剤は、優れた網膜電位(視機能)改善および網膜浮腫(組織障害)改善作用を示し、単純網膜症あるいは前増殖網膜症の予防、治療または進展抑制に有利に利用できる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>  
A61P 27/02

識別記号

FI  
A61P 27/02

テ-マ-ド(参考)